



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θέμα: Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στην οξεία νεφρική
βλάβη**

Τυρπανάκη Κωνσταντινιά

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, (Επιβλέπων)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Μάιος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE: Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury

Tyrpanaki Konstantinia

Examination committee:

Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology, University of Thessaly,
(Supervisor)

Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, University of Thessaly

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of
Thessaloniki

Larissa, May, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ιστορικά, η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) πρωτοαναφέρθηκε ως *ischuria renalis*, από τον William Heberden το 1802. Στις αρχές του εικοστού αιώνα, η ONB ονομαζόταν οξεία νόσος Bright, απότοκος τοξικών παραγόντων, εγκυμοσύνης, εγκαυμάτων, τραυμάτων ή επεμβάσεων στους νεφρούς. Αργότερα, το σύνδρομο ονομάστηκε πολεμική νεφρίτιδα (Πρώτος Παγκόσμιος Πόλεμος), και μετέπειτα, στον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, σύνδρομο συντριβής (crush). (Bywaters & Beall, 1941) Η οξεία σωληναριακή νέκρωση (Acute Tubular Necrosis-ATN) ήταν ο όρος που χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει αυτήν την κλινική οντότητα, λόγω των ιστολογικών ενδείξεων για εστιακή νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων κατά την παθολογοανατομική εξέταση. Για πολλά χρόνια στην κλινική πράξη, οι όροι ATN και ARF (Acute Renal Failure) χρησιμοποιούνταν ως συνώνυμοι. Ο όρος οξεία νεφρική ανεπάρκεια εισήχθη το 1951. Μέχρι πρόσφατα, έλειπε ένας ακριβής βιοχημικός ορισμός για την ONB. Κατά συνέπεια, δεν υπήρξε συναίνεση για τα διαγνωστικά κριτήρια, με αποτέλεσμα πολλούς διαφορετικούς ορισμούς. Η έννοια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ελλ. ONA, Αγγλ. Acute Renal Failure-ARF) έχει πλέον επαναπροσδιοριστεί. Παραδοσιακά, δίνεται έμφαση στην σοβαρή και οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκδηλώνεται με σοβαρή αζωθαιμία και συχνά με ολιγουρία ή ανουρία. Ωστόσο, ακόμη και μία σχετικά ήπια βλάβη ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με μικρές αλλαγές στην κρεατινίνη ορού (sCr) και/ή στην παραγωγή ούρων, μπορεί να έχει σοβαρές κλινικές επιπτώσεις. (Makris & Spanou, 2016)

Πολλές θεραπευτικές επιλογές και νέες συσκευές είναι διαθέσιμες σήμερα και αντιπροσωπεύουν ευκαιρίες για περαιτέρω έρευνα. Η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται τις τελευταίες εξελίξεις στον τομέα της νεφρικής υποκατάστασης, με ιδιαίτερη μνεία στους ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση.

Η ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την υποστήριξη του καθηγητή μου, κ. Στεφανίδη Ιωάννη, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την υπομονή και την εν γένει βοήθειά τους.

Περίληψη

Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB) περιλαμβάνει όλο το φάσμα του συνδρόμου από μικρές αλλαγές στους δείκτες νεφρικής λειτουργίας έως την απαίτηση για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT-Renal Replacement Therapy). Η αντιμετώπιση της ONB περιλαμβάνει πολλαπλές μεθόδους νεφρικής υποστήριξης, συνεχείς και διαλείπουσες. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η αναφορά των κυριότερων μεθόδων που εφαρμόζονται στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στην οξεία νεφρική βλάβη, σε συνάρτηση με το είδος της υποκείμενης παθολογίας και την κρισιμότητα της κατάστασης του πάσχοντα. Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες και περιοδικά σε διεθνείς βάσεις δεδομένων (Pubmed και Google Scholar). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επιλογή της μεθόδου RRT εξαρτάται από την ικανότητα/διαθεσιμότητα της τεχνολογίας, τους πιθανούς κινδύνους και τις τρέχουσες ανάγκες του ασθενούς. Η διαλείπουσα και παρατεταμένη διαλείπουσα RRT εφαρμόζονται σε καταστάσεις όπου η αποκατάσταση ή η κινητοποίηση είναι η προτεραιότητα και οι διακυμάνσεις των υγρών και του μεταβολισμού μπορούν να γίνουν ανεκτές. Σε κάθε άλλη περίπτωση και ειδικά στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), οι συνεχείς μέθοδοι είναι συνήθως η πρώτη επιλογή. Η διαθεσιμότητα των τεχνολογιών καθορίζεται από τους τοπικούς πόρους, συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού και της εκπαίδευσής του, από την εμπειρία και την εργαστηριακή υποστήριξη και από οικονομικούς περιορισμούς. Η θνησιμότητα της ONB στο πλαίσιο της υποκείμενης νόσου είναι υψηλή και η έναρξη ή η διακοπή της νεφρικής υποστήριξης απαιτούν έγκαιρη παρέμβαση και συστηματική παρακολούθηση. Ηθικά ζητήματα που σχετίζονται με την έναρξη ή τη συνέχιση της RRT εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ONB.

Λέξεις-κλειδιά: Οξεία Νεφρική Βλάβη, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ΜΕΘ, ασθενείς

Abstract

The term “acute kidney injury-AKI” has encompass the entire spectrum of the syndrome from minor changes in the markers of renal function to the requirement for renal replacement therapy (RRT). Treatment of AKI involves multiple methods of renal support, continuous and intermittent. The purpose of this review was to report the main methods applied in renal replacement therapy in acute kidney injury, depending on the type of underlying pathology and the criticality of the patient's condition. The relevant literature was searched in electronic libraries and journals in international databases (Pubmed and Google Scholar). The results showed that the choice of RRT method depends on the capability/availability of the technology, the potential risks and the current needs of the patient. Intermittent and prolonged intermittent RRT are applied in situations where recovery or mobilization is the priority and fluid and metabolic fluctuations can be tolerated. In any other case and especially in Intensive Care Units (ICUs), continuous methods are usually the first choice. The availability of technologies is determined by local resources, including personnel and their training, experience and laboratory support, and financial constraints. The mortality of AKI in the context of the underlying disease is high and initiation or withdrawal of renal support requires early intervention and systematic monitoring. Ethical issues related to the starting or discontinuing RRT frequently arise in patients with AKI.

Key words: Acute Kidney Injury, Renal Replacement Therapy, ICU, patients

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	iv
Περίληψη.....	v
Abstract	vi
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.Ορολογία και ορισμοί.....	2
2.Επιδημιολογία ONB	5
3.Αιτιολογία ONB	8
4. Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της ONB.....	12
4.1 Γενικά-συντηρητική αντιμετώπιση.....	12
4.2 Μέθοδοι νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy-RRT)	14
4.3 Συνεχείς μέθοδοι (Continuous Renal Replacement Therapies-CRRT)	18
Περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ)	19
Μειονεκτήματα και επιπλοκές των CRRT	23
4.4 Διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Intermittent HemoDialysis).....	26
4.4.1 Διαλείπουσες μέθοδοι αιμοκάθαρσης στη ΜΕΘ	28
4.5 Χρόνος έναρξης RRT	29
Διακοπή της CRRT	32
4.6 Η νεφρική υποκατάσταση στη ΜΕΘ	33
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	37
5.1 Μελλοντικές προοπτικές -προτάσεις	44
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	46

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έννοια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ελλ. ONA, Αγγλ. Acute Renal Failure-ARF) έχει πλέον επαναπροσδιοριστεί. Παραδοσιακά, δίνεται έμφαση στην σοβαρή και οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκδηλώνεται με σοβαρή αζωθαιμία και συχνά με ολιγουρία ή ανουρία. Ωστόσο, ακόμη και μία σχετικά ήπια βλάβη ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με μικρές αλλαγές στην κρεατινίνη ορού (sCr) και/ή στην παραγωγή ούρων, μπορεί να έχει σοβαρές κλινικές επιπτώσεις. (Makris & Spanou, 2016)

Ο όρος Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) αντικατέστησε πρόσφατα τον όρο ONA. Η ONB ορίζεται ως μια αιφνίδια (εντός ωρών) μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία περιλαμβάνει τόσο ανατομική όσο και λειτουργική βλάβη. Πρόκειται συνήθως για ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο (μικτής αιτιολογίας), όπου η παρουσία σήψης, ισχαιμίας και νεφροτοξικότητας συχνά συνυπάρχουν και περιπλέκουν την διάγνωση και τη θεραπεία. Επιπλέον, το σύνδρομο είναι αρκετά συχνό σε ασθενείς με ήπια κλινική εικόνα και είναι σημαντικό οι επαγγελματίες υγείας, ιδιαίτερα εκείνοι χωρίς εξειδίκευση στις νεφρικές διαταραχές, να το εντοπίζουν εύκολα. Η ταξινόμηση της ONB περιλαμβάνει την προνεφρική ONB, την οξεία μετανεφρική αποφρακτική νεφροπάθεια και τις ενδογενείς οξείες νεφρικές παθήσεις. Από αυτές, μόνο η «ενδογενής» ONB αντιπροσωπεύει την πραγματική νεφρική νόσο, ενώ η προνεφρική και μετανεφρική ONB είναι η συνέπεια εξωνεφρικών παθήσεων που οδηγούν σε μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Εάν αυτές οι προ-και/ή μετανεφρικές καταστάσεις επιμείνουν, τελικά θα εξελιχθούν σε νεφρική κυτταρική βλάβη και ως εκ τούτου σε ενδογενή νεφρική νόσο. (Μαυροματίδης, 2011, Makris & Spanou, 2016)

Η αντιμετώπιση της ONB περιλαμβάνει πολλαπλές μεθόδους νεφρικής υποστήριξης. Η τεχνολογική πρόοδος έχει επιτρέψει την ανάπτυξη λογισμικού και συσκευών αυτοματοποιημένης διαχείρισης του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών του ασθενούς. Ωστόσο, το «πότε», το «πώς», το «ποια» μέθοδος και σε «ποιον» ασθενή δεν έχουν μονοσήμαντη απάντηση και αποτελούν ακόμα και σήμερα αντικείμενο έρευνας. (Tandukar & Palevsky, 2019) Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά των κυριοτέρων μεθόδων που εφαρμόζονται στη

θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στην οξεία νεφρική βλάβη, σε συνάρτηση με το είδος της υποκείμενης παθολογίας και την κρισιμότητα της κατάστασης του πάσχοντα.

1. Ορολογία και ορισμοί

Τα κύρια εργαλεία για την ανίχνευση της ONB είναι (και ιδιαίτερα ήταν κατά το παρελθόν) διαδοχικές μετρήσεις κρεατινίνης ορού (sCr), ουρίας ορού (sUr), ανάλυση ούρων και μετρήσεις όγκου των ούρων. Δείκτες ούρων όπως η κλασματική απέκκριση νατρίου (FeNa) και ουρίας (FeUr) χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τη διαφοροποίηση της παροδικής από την εμμένουσα ONB. Η συμφωνία στα διαγνωστικά κριτήρια για την ONB ήρθε αργότερα από επιτροπές ομοφωνίας. Πρώτα ήταν η ομάδα *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*. Το 2002 ανέπτυξαν ένα σύστημα διάγνωσης και ταξινόμησης της *οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας* μέσω μιας ευρείας ομοφωνίας ειδικών, με αποτέλεσμα τα κριτήρια RIFLE. Τα χαρακτηριστικά αυτού του διαγνωστικού συστήματος συνοψίζονται στους Πίνακες 1 & 2. Με αυτό το σύστημα ορίζονται τρεις βαθμοί σοβαρότητας (Κίνδυνος, Βλάβη και Ανεπάρκεια) και δύο κατηγορίες έκβασης (Απώλεια και Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου (ESRD)). Τα κριτήρια σοβαρότητας της ONB καθορίζονται με βάση τις αλλαγές στην sCr ή στον όγκο ούρων (UO) και χρησιμοποιείται το δυσμενέστερο από κάθε κριτήριο. Τα κριτήρια έκβασης ορίζονται από τη διάρκεια της ανεπάρκειας της νεφρικής λειτουργίας. (Makris & Spanou, 2016)

Ο όρος «οξεία νεφρική βλάβη/ανεπάρκεια» έχει προταθεί για να περιλαμβάνει «*όλο το φάσμα του συνδρόμου από μικρές αλλαγές στους δείκτες νεφρικής λειτουργίας έως την απαίτηση για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT)*». Επομένως η έννοια της ONB, όπως ορίζεται από τα RIFLE, δημιουργεί μια νέα οντότητα. Η ONB περιλαμβάνει ATN και ARF καθώς και άλλες, λιγότερο σοβαρές καταστάσεις. (Makris & Spanou, 2016)

Η τρέχουσα διαγνωστική προσέγγιση της ONB βασίζεται σε μια οξεία μείωση του GFR, όπως αντανakλάται στην οξεία αύξηση των επιπέδων sCr και/ή μια μείωση του όγκου ούρων σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Αν και έχουν προταθεί αρκετοί βιοδείκτες για τη διάγνωση της ONB, αυτοί δεν έχουν δείξει επάρκεια για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ONB.

Ειδικότερα, είναι γνωστό ότι η sCr δεν είναι ευαίσθητη στις οξείες αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας και τα επίπεδα μπορεί να ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, τη διατροφή, τα φάρμακα και την κατάσταση ενυδάτωσης. Επιπλέον, δεν είναι άμεσος δείκτης σωληναριακής βλάβης, αλλά δείκτης GFR, και σημαντικές αυξήσεις στην sCr μπορεί να παρατηρηθούν σε νεφρική υπο-αιμάτωση, ακόμη και όταν οι νεφροί είναι δομικά άθικτοι, με αποτέλεσμα προνεφρική αζωθαιμία. Για αυτούς τους λόγους η sCr θεωρείται μεν εξέταση εκλογής («gold standard») για τη διάγνωση της ONB, πλην όμως παρουσιάζει μειονεκτήματα. (Waikar et al., 2012)

Πίνακας 1. Ορισμός ONB και σταδιοποίηση σύμφωνα με τα κριτήρια KDIGO (τροποποιημένα)(KDIGO, 2012)

ONB : ορίζεται όταν υπάρχει οποιοδήποτε από τα παρακάτω:		
1	Αύξηση στην sCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) εντός 48 ωρών ή	
2	Αύξηση στην sCr ≥ 1.5 φορές από την τιμή αναφοράς, η οποία είναι γνωστή ή εικάζεται ότι έχει εμφανιστεί μέσα στις τελευταίες 7 ημέρες ή	
3	Όγκος ούρων < 0.5 mL/kg/h για 6 ώρες	
Η σοβαρότητα της ONB σταδιοποιείται σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια:		
Στάδιο 1	1.5–1.9 φορές την τιμή αναφοράς ή ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) απόλυτη αύξηση στην τιμή της sCr	Όγκος ούρων < 0.5 mL/kg/h για 6–12 ώρες
Στάδιο 2	sCr ≥ 2.0 –2.9 φορές την τιμή αναφοράς	Όγκος ούρων < 0.5 mL/kg/h για ≥ 12 ώρες
Στάδιο 3	sCr ≥ 3.0 φορές την τιμή αναφοράς ή Αύξηση στην sCr ≥ 4.0 mg/dL (≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$) ή Έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή, σε ασθενείς < 18 years, ελάττωση του GFR σε < 35 mL/min/1.73 m ²	Όγκος ούρων < 0.3 mL/kg/h για ≥ 24 ώρες ή Αнуρία για ≥ 12 ώρες

Πηγή: Makris & Spanou, 2016

Πίνακας 2. Κριτήρια RIFLE για την ταξινόμηση και σταδιοποίηση της ONB και οι τροποποιήσεις που προτάθηκαν από το δίκτυο AKIN.

Κριτήρια RIFLE για ταξινόμηση - σταδιοποίηση ONB			Κριτήρια AKIN για ταξινόμηση - σταδιοποίηση ONB		
Στάδιο	GFR κριτήρια	Κριτήρια αποβολής ούρων	Στάδιο	Κριτήριο κρεατινίνης ορού	Κριτήρια αποβολής ούρων
Κίνδυνος	1.5 φορές αύξηση στην sCr ή >25% ελάττωση του GFR	Όγκος ούρων < 0.5ml/ kg/h για 6h	Στάδιο 1	Απόλυτη αύξηση στην sCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) ή ≥ 1.5 με 2.0 φορές από την τιμή αναφοράς	Όγκος ούρων < 0.5ml/ kg/h για 6h
Βλάβη	2.0 φορές αύξηση στην sCr ή >50% ελάττωση GFR	Όγκος ούρων < 0.5mL/ kg/h για 12h	Στάδιο 2	Αύξηση στην sCr > 2.0 έως 3.0 φορές από τιμή αναφοράς	Όγκος ούρων < 0.5ml/ kg/h για 12h
Ανεπάρκεια	3.0 φορές αύξηση στην sCr ή >75% ελάττωση στον GFR ή sCr > 4.0 mg/dl με μια απότομη αύξηση 0.5 mg/dl	Όγκος ούρων < 0.3ml/ kg/h για 24h ή ανουρία για 12 h	Στάδιο 3	Αύξηση στην sCr > 3 φορές από την τιμή αναφοράς, sCr ≥ 4.0 mg/dL (≥ 354 $\mu\text{mol/l}$) με μια απότομη αύξηση στην sCr τουλάχιστον 0.5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$)	Όγκος ούρων < 0.3ml/ kg/h για 24h ή ανουρία για 12h
Απώλεια		Πλήρης απώλεια της νεφρικής λειτουργίας για > 4 εβδομάδες			
ESKD		Νεφρική νόσος τελικού σταδίου για > 3 μήνες			

Πηγή: Makris & Spanou, 2016

2.Επιδημιολογία ONB

Η έλλειψη τυπικού ορισμού του συνδρόμου είχε μεγάλη επίδραση στην αναφερόμενη επίπτωση και την κλινική σημασία της ONB και η πραγματική της επίπτωση δεν είναι καλά γνωστή. Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται, τον πληθυσμό των ασθενών και τη γεωγραφική περιοχή που μελετάται. (Makris & Spanou, 2016)

Παρατηρούνται μεγάλες διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης και στα αίτια της ONB μεταξύ αναπτυσσόμενων και ανεπτυγμένων χωρών. Μια πρόσφατη ανασκόπηση περιέγραψε τις ομοιότητες και τις διαφορές στην επίπτωση, την αιτία, την παθοφυσιολογία και τις επιπτώσεις στη δημόσια υγεία της ONB σε ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου. (Lameire et al., 2013)

Στις αστικές περιοχές των αναπτυσσόμενων χωρών, οι κύριες αιτίες της ONB είναι ενδονοσοκομειακές (νεφρική ισχαιμία, σπλαιμία και νεφροτοξικά φάρμακα) ενώ στις αγροτικές περιοχές είναι συχνότερα συνέπεια επίκτητης νόσου από την κοινότητα (διάρροια, αφυδάτωση, λοιμώδεις νόσοι, δηλητήρια ζώων κ.α.). Η ανεπαρκής αναφορά της ONB ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι επίσης ένα σημαντικό πρόβλημα που δυσχεραίνει τον προσδιορισμό της επίπτωσής της σε πολλά μέρη του κόσμου. (Annigeri et al., 2017, Lameire et al., 2013)

Η σχέση της ONB με τις κοινωνικοοικονομικές και υγειονομικές συνθήκες είναι αναμφισβήτητη, ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ακριβείς και αξιόπιστοι δείκτες για την αξιολόγηση της επίδρασης τους στην ONB. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ONB εμφανίζεται στην κοινότητα (62%) με καθυστερημένη διάγνωση που συνεπάγεται την απώλεια ενός παραθύρου ευκαιρίας για την πρόληψη ή τον μετριασμό της. Οι επικρατέστεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι η αφυδάτωση και φάρμακα όπως τα ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή ΑντιΦλεγμονώδη) και τα ACEI (Angiotensin-converting enzyme Inhibitor), σε αντίθεση με την ONB σε νοσοκομειακούς ασθενείς που παρουσίαζαν καταπληξία, λοίμωξη, χρήση αντιβιοτικών και ενδοφλέβια σκιαγραφικά ως κύρια αίτια. Δεδομένου ότι οι διαδεδομένοι παράγοντες κινδύνου για την ONB που εμφανίζεται στην κοινότητα είναι δυνητικά αναστρέψιμοι, η πρόληψη μέσω της εκπαίδευσης που απευθύνεται στους εργαζόμενους στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και στο ευρύ κοινό είναι προτεραιότητα. (Lombardi et al., 2019)

Στις ανεπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της ONB αυξάνεται. Σε νοσοκομειακούς ασθενείς υπολογίζεται ότι εμφανίζεται έως και 15% και είναι πιο συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στους οποίους ο επιπολασμός της εκτιμάται ότι είναι έως και 60%. Από την άλλη πλευρά, η ONB στην κοινότητα είναι μάλλον ασυνήθιστη. (Lameire et al., 2013, Case et al., 2013)

Επιπλέον, απουσιάζουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες σε παιδιά και η συχνότητα εμφάνισης παιδιατρικής ONB δεν περιγράφεται επαρκώς. Σε μια πρόσφατη μεγάλης κλίμακας επιδημιολογική μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης ONB σε νοσηλεύόμενα παιδιά στις ΗΠΑ βρέθηκε να εμφανίζεται σε 3,9 ανά 1000 εισαγωγές. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ONB στα παιδιά είναι δευτερογενείς λόγω διαταραχής του όγκου των υγρών (π.χ. διάρροια, νεφρική υποαιμάτωση μετά από χειρουργική επέμβαση) ή λόγω σήψης. Άλλες καταστάσεις όπως το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και η σπειραματονεφρίτιδα έχει αποδειχθεί ότι έχουν αυξημένη συχνότητα σε διάφορα μέρη του κόσμου με ποικίλα αποτελέσματα συνήθως λόγω καθυστερημένης παραπομπής παιδιών σε νοσοκομεία. (Cerdeira et al., 2008)

Έχει δειχθεί ότι η ONB στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών) είναι συχνή και ότι υπάρχει μια εξαρτώμενη από την ηλικία σχέση μεταξύ της ONB και της μεγαλύτερης ηλικίας. Αυτό έχει αποδοθεί εν μέρει σε ανατομικές και φυσιολογικές αλλαγές στον γερασμένο νεφρό και εν μέρει σε διάφορες συννοσηρότητες π.χ. υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο (XNN) - που μπορεί να απαιτούν διαδικασίες ή/και φάρμακα που λειτουργούν ως στρεσογόνοι παράγοντες και μεταβάλλουν την νεφρική αιμοδυναμική ή είναι νεφροτοξικά. (Infante et al., 2020)

Η ONB είναι 100 φορές πιο θανατηφόρα από την MRSA λοίμωξη (Hawkes, 2013) Συχνά καθυστερεί η διάγνωση της ONB. Μόνο 50% των ασθενών με ενδονοσοκομειακή ONB δέχονται ικανοποιητική ή καλή φροντίδα. (The National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, 2009) Ο κίνδυνος ONB αυξάνει αναλόγως της σοβαρότητας της σήψης (από 4,2% στη σήψη, σε 22,7% σε σοβαρή σήψη και σε 52,8% στη σηπτική καταπληξία). (Lopes et al., 2009)

Έχει δειχθεί ότι η ONB σχετίζεται με βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα δυσμενή αποτελέσματα. Η επαναφορά του GFR σε φυσιολογικά επίπεδα δεν σημαίνει οπωσδήποτε ίαση, καθώς οι εναπομείναντες νεφρώνες μετά από ισχαιμική ή

τοξική βλάβη μπορεί να αυξήσουν τη λειτουργία τους για τη διατήρηση του GFR καλύπτοντας έτσι την απώλεια νεφρώνων και τη σωληναριακή ατροφία. (Kellum et al., 2017) Οι Ricci et al., σε μια συστηματική ανασκόπηση 24 μελετών που αφορούσαν περισσότερους από 71.000 ασθενείς, όπου τα κριτήρια RIFLE (βλ. Πίνακα 2 για ορολογία και ορισμό) χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό της ONB και τη σταδιοποίηση διαπίστωσαν ότι το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 18,9% στην κατηγορία «κινδύνου», 36,1% στην κατηγορία «βλάβης» και 46,5% στην κατηγορία «ανεπάρκειας». Σε ασθενείς χωρίς ONB η θνησιμότητα ήταν 6,9%. Μεταξύ των ασθενών με ONB ο σχετικός κίνδυνος θανάτου (σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ONB) ήταν 2,40 για την κατηγορία «κινδύνου», 4,15 για την κατηγορία «βλάβης» και 6,15 για την «κατηγορία ανεπάρκειας». (Ricci et al., 2008) Σε πληθυσμούς μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι το 4-5% όλων των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση αναπτύσσουν σοβαρή ONB που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) με το ποσοστό θνησιμότητας συχνά να υπερβαίνει το 60%, με τον κίνδυνο μακροπρόθεσμης θνησιμότητας να πολλαπλασιάζεται για τους χειρουργικούς και καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ (έως και 8πλάσιος εκείνων χωρίς ONB). (Wu et al., 2011, Xu et al., 2015)

Αν και η θνησιμότητα και η εμφάνιση ΧΝΝ αναφέρονται με αυξημένα ποσοστά σε αυτές τις μελέτες, η επίπτωσή τους διαφέρει αρκετά. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση (ιδιαίτερα με την εξέλιξη της ΧΝΝ) είναι ελάχιστα κατανοητοί. Οι τιμές αναφοράς της νεφρικής λειτουργίας πριν από την ONB πρέπει να είναι γνωστές για κάθε ασθενή και η αποκατάσταση μετά την ONB πρέπει να καθορίζεται με σαφήνεια προκειμένου να εκτιμάται η έκβαση. (Orieux et al., 2023)

3.Αιτιολογία ONB

Προνεφρικά αίτια

Περίπου το 70% των περιπτώσεων οξείας νεφρικής βλάβης στην κοινότητα αποδίδονται σε προνεφρικά αίτια. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υποκείμενη νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά μειωμένη νεφρική αιμάτωση που σχετίζεται με μείωση του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. από έμετο ή διάρροια) ή μειωμένη αρτηριακή πίεση (π.χ. από καρδιακή ανεπάρκεια ή σήψη) έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Οι αυτορρυθμιστικοί μηχανισμοί συχνά μπορούν να αντισταθμίσουν κάποιο βαθμό ελάττωσης της νεφρικής αιμάτωσης, σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Ωστόσο, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο, αυτοί οι μηχανισμοί ανεπαρκούν και υπάρχει κίνδυνος για ανάπτυξη οξείας επί χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Αρκετά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν προνεφρική οξεία νεφρική βλάβη. Ιδιαίτερα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική αιμάτωση προκαλώντας διαστολή του απαγωγού αρτηριολίου και μειώνοντας την ενδοσπειραματική πίεση. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) μπορούν επίσης να μειώσουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεταβάλλοντας την ισορροπία των αγγειοδιασταλτικών/αγγειοσυσπαστικών παραγόντων στη νεφρική μικροκυκλοφορία. Αυτά και άλλα φάρμακα περιορίζουν τη φυσιολογική ομοιοστατική απόκριση στη μείωση του όγκου και μπορεί να συσχετιστούν με μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με προνεφρική οξεία νεφρική βλάβη, η νεφρική λειτουργία τυπικά επιστρέφει στην αρχική τιμή αφού επανέλθει ο όγκος και αναταχθεί η υποκείμενη αιτία ή διακοπεί το ύποπτο φάρμακο. (Basile et al., 2012, Tögel & Westenfelder, 2014, Turgut & Abdel, 2023)

Ενδογενή νεφρικά αίτια

Τα ενδογενή νεφρικά αίτια ευθύνονται επίσης για την πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το τμήμα του νεφρού που επηρεάζεται κυρίως (σωληναριακό, σπειραματικό, διάμεσο ή αγγειακό). Η οξεία σωληναριακή νέκρωση είναι ο πιο κοινός τύπος ενδογενούς οξείας νεφρικής βλάβης σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η αιτία είναι συνήθως ισχαιμική (από παρατεταμένη υπόταση) ή νεφροτοξική (από παράγοντα που είναι τοξικός για τα σωληναριακά κύτταρα). Σε αντίθεση με την προνεφρική αιτιολογία, η οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από οξεία σωληναριακή νέκρωση δεν βελτιώνεται με την επαρκή αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου και της ροής του αίματος στους νεφρούς. Τόσο η ισχαιμική όσο και η νεφροτοξική οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να υποχωρήσουν με την πάροδο του χρόνου, αν και μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ανάλογα με τον βαθμό της νεφρικής βλάβης και την παρουσία προϋπάρχουσας χρόνιας νεφρικής νόσου. Τα σπειραματικά αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης είναι αποτέλεσμα οξείας φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων και των σπειραμάτων. Η σπειραματονεφρίτιδα είναι συνήθως εκδήλωση συστηματικής νόσου (π.χ. συστηματικός ερυθματώδης λύκος) ή πνευμονικών νεφρικών συνδρόμων (π.χ. σύνδρομο Goodpasture, κοκκιωμάτωση Wegener). Το ιστορικό, η φυσική εξέταση και η ανάλυση ούρων είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση της σπειραματονεφρίτιδας. Επειδή η αντιμετώπιση συχνά περιλαμβάνει χορήγηση ανοσοκατασταλτικών ή κυτταροτοξικών φαρμάκων με δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, απαιτείται συχνά βιοψία νεφρού για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα μπορεί να είναι δευτερογενής σε πολλές καταστάσεις, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με τη χρήση φαρμάκων, καθιστώντας το ιστορικό του ασθενούς το κλειδί για τη διάγνωση. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων, υπάρχει ιστορικό κηλιδοβλατιδώδους ερυθματώδους εξανθήματος, πυρετός, αρθραλγίες ή συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων. Η ηωσινοφιλουρία μπορεί να βρεθεί σε ασθενείς με οξεία διάμεση νεφρίτιδα, αλλά δεν είναι παθογνωμονική αυτής της νόσου.

Τα οξέα συμβάντα που αφορούν σε νεφρικές αρτηρίες ή φλέβες μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε ενδογενή οξεία νεφρική βλάβη. Η νεφρική αθηρωματική νόσος είναι η πιο συχνή αιτία και η υπόνοια τίθεται όταν υπάρχει πρόσφατο ιστορικό

αρτηριακού κατετηριασμού, πάθησης που απαιτεί αντιπηκτική αγωγή ή έχει προηγηθεί αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η φυσική εξέταση και το ιστορικό παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για τη διάγνωση. Τα αγγειακά αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης συνήθως απαιτούν απεικόνιση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. (Rahman et al., 2012, Makris & Spanou, 2016)

Μετανεφρικά Αίτια

Τα μετανεφρικά αίτια συνήθως προκύπτουν από απόφραξη της ροής των ούρων, με την υπερτροφία του προστάτη να είναι η πιο κοινή αιτία απόφραξης στους ηλικιωμένους άνδρες. Η έγκαιρη διάγνωση ακολουθούμενη από έγκαιρη άρση της απόφραξης σχετίζεται με βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας στους περισσότερους ασθενείς. (Makris & Spanou, 2016)

Τα αίτια της ONB παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Αίτια ONB

Κατηγορία
Προνεφρικά
Ένδεια όγκου (αφυδάτωση)
Νεφρική απώλεια υγρών (υπερ-διούρηση)
Αιμορραγία
Απώλεια υγρών στον τρίτο χώρο (εγκαύματα, περιτονίτιδα, τραυματισμός μυών)
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
Μαζική πνευμονική εμβολή
Αντι-υπερτασική αγωγή
GRAM (-) βακτηριαμία
Κίρρωση
Αναφυλαξία
Αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις
Εγχείρηση
Ηπατονεφρικό σύνδρομο
NSAIDs (NonSteroidal Anti-inflammatory Drugs-ΜΣΑΦ)
Φάρμακα που προκαλούν νεφρική αγγειοσύσπαση (πχ κυκλοσπορίνη)
Ενδογενή
Ισχαιμία (καταπληξία, χειρουργικές επιπλοκές, αιμορραγία, τραύμα, βακτηριαμία, παγκρεατίτιδα, κύηση)
Νεφροτοξικά φάρμακα (αντιβιοτικά, αντινεοπλασματικά, σκιαγραφικά μέσα, οργανικοί διαλύτες, βαρέα μέταλλα, αναισθητικά)
Ενδογενείς τοξίνες (μυοσφαιρίνη, αιμοσφαιρίνη, ουρικό οξύ)
Οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα
Νεφρίτιδα του ΣΕΛ
IgA σπειραματονεφρίτιδα
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
Σύνδρομο Goodpasture
Αγγειίτιδα Wegener
Λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς)
Φάρμακα (αντιβιοτικά, διουρητικά, NSAIDs, και πολλά άλλα)
Αγγειακά-μεγάλα αγγεία (αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, αμφοτερόπλευρη απόφραξη νεφρικής φλέβας).
Μικρά αγγεία (αγγειίτιδα, κακοήθης υπέρταση, αθηροσκληρωτικά ή θρομβωτικά έμβολα, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)
Μετανεφρικά
Υπερτροφία προστάτη
Εσφαλμένη τοποθέτηση καθετήρα
Καρκίνος κύστεως, προστάτη, τραχήλου μήτρας, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
Νεφρολιθίαση
Θρόμβοι αίματος
Νεκρωτική θηλίτιδα

Πηγή: Makris & Spanou, 2016 (τροποποιημένο)

4. Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της ONB

4.1 Γενικά-συντηρητική αντιμετώπιση

Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με την αιτία και τη σοβαρότητα της νεφρικής βλάβης και τις συνυπάρχουσες παθήσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπια έως μέτρια οξεία νεφρική βλάβη είναι ασυμπτωματικοί και αναγνωρίζονται σε εργαστηριακό έλεγχο. Ωστόσο, κάποιοι μπορεί να έχουν συμπτώματα και να παρουσιάζουν καταβολή, σύγχυση, κόπωση, ανορεξία, ναυτία, έμετο, αύξηση βάρους ή οίδημα. Μπορεί επίσης να παρουσιάσουν ολιγουρία (παραγωγή ούρων μικρότερη από 400 mL ανά ημέρα), ανουρία (παραγωγή ούρων μικρότερη από 100 ml την ημέρα) ή ακόμα και φυσιολογικό όγκο ούρων (μη ολιγουρική οξεία νεφρική βλάβη). Άλλες εκδηλώσεις οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να περιλαμβάνουν ανάπτυξη ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας, αναιμία ή αιμορραγία. (Basile et al., 2012, Makris & Spanou, 2016)

Το ιστορικό του ασθενούς και η φυσική εξέταση, με έμφαση στην αξιολόγηση της κατάστασης όγκου του ασθενούς, είναι ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό της αιτίας της οξείας νεφρικής βλάβης. Το ιστορικό θα πρέπει να προσδιορίζει τη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων ή συστηματικών ασθενειών που μπορεί να προκαλέσουν κακή νεφρική αιμάτωση ή να επηρεάσουν άμεσα τη νεφρική λειτουργία. Η φυσική εξέταση θα πρέπει να αξιολογεί την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, αλλά και σημεία (π.χ. τυχόν δερματικά εξανθήματα) ενδεικτικά συστηματικής νόσου. Η αρχική εργαστηριακή αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ανάλυση ούρων, πλήρη εξέταση αίματος και μέτρηση του επιπέδου κρεατινίνης ορού και της κλασματικής απέκκρισης νατρίου (FENa). Οι απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στον αποκλεισμό της απόφραξης. (Makris & Spanou, 2016)

Η βέλτιστη αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης απαιτεί στενή συνεργασία μεταξύ ιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης, νεφρολόγων, νοσοκομειακών και άλλων επαγγελματιών υγείας που συμμετέχουν στη φροντίδα του ασθενούς.

Μετά την εγκατάσταση οξείας νεφρικής βλάβης, η αντιμετώπιση είναι κυρίως υποστηρικτική. Οι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη γενικά θα πρέπει να νοσηλεύονται εκτός εάν η κατάσταση είναι ήπια και σαφώς προκύπτει από μια εύκολα αναστρέψιμη αιτία. Το κλειδί για τη διαχείριση είναι η εξασφάλιση επαρκούς

νεφρικής αιμάτωσης με την επίτευξη και τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και την αποφυγή της υποογκαιμίας. Σε ορισμένους ασθενείς, η κλινική αξιολόγηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου και η αποφυγή της υπερφόρτωσης όγκου μπορεί να είναι δύσκολη, οπότε η μέτρηση των κεντρικών φλεβικών πιέσεων σε ένα περιβάλλον εντατικής θεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμη. Εάν απαιτείται αναπλήρωση υγρών λόγω μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, προτιμώνται ισότονα διαλύματα (π.χ. φυσιολογικός ορός) έναντι υπερωσμωτικών διαλυμάτων. (Rahman et al., 2012)

Ένας εύλογος στόχος είναι μια μέση αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 65 mmHg, που μπορεί να απαιτεί τη χρήση αγγειοσυσπαστικών σε ασθενείς με επίμονη υπόταση. Η νεφρική δόση ντοπαμίνης σχετίζεται με δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη και δεν συνιστάται πλέον. Η καρδιακή λειτουργία μπορεί να βελτιστοποιηθεί με ινότροπα φάρμακα ή μείωση μεταφορτίου και προφορτίου. Οι όποιες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπερμαγνησιαίμία, υπονατρίαίμία, υπερνατρίαίμία, μεταβολική οξέωση) είναι σημαντικές και πρέπει να ανατάσσονται κατά το δυνατόν. (Rahman et al., 2012)

Η σοβαρή υπερκαλιαιμία ορίζεται ως επίπεδα καλίου 6,5mEq/l (6,5 mmol/l) ή μεγαλύτερα, ή λιγότερο από 6,5mEq/l με ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές τυπικές της υπερκαλιαιμίας (π.χ. οξυκόρυφα κύματα T). Σε σοβαρή υπερκαλιαιμία, 5 έως 10 μονάδες κανονικής ινσουλίνης και δεξτρόζης 50%, που χορηγούνται ενδοφλεβίως, μπορούν να μεταφέρουν το κάλιο από την κυκλοφορία μέσα στα κύτταρα. Το γλυκονικό ασβέστιο (10 mL διαλύματος 10% που εγχέεται ενδοφλεβίως σε πέντε λεπτά) χρησιμοποιείται επίσης για τη σταθεροποίηση της μεμβράνης και τη μείωση του κινδύνου αρρυθμιών όταν υπάρχουν ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές που δείχνουν υπερκαλιαιμία. Σε ασθενείς χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις υπερκαλιαιμίας, το γλυκονικό ασβέστιο δεν είναι απαραίτητο, αλλά μπορεί να χορηγηθεί σταδιακά το σουλφονικό πολυστυρένιο (Kayexalate) για χαμηλότερα επίπεδα καλίου και τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στα διουρητικά. Η διαιτητική πρόσληψη καλίου επίσης πρέπει να περιοριστεί. (Rahman et al., 2012)

Αν και η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας ως αντιμετώπιση σοβαρών και παρατεταμένων περιπτώσεων ONB αποτελεί βασικό θεραπευτικό χειρισμό, υπάρχει μεγάλη διχογνωμία σχετικά με τις περαιτέρω «επιπλοκές» που μπορεί να

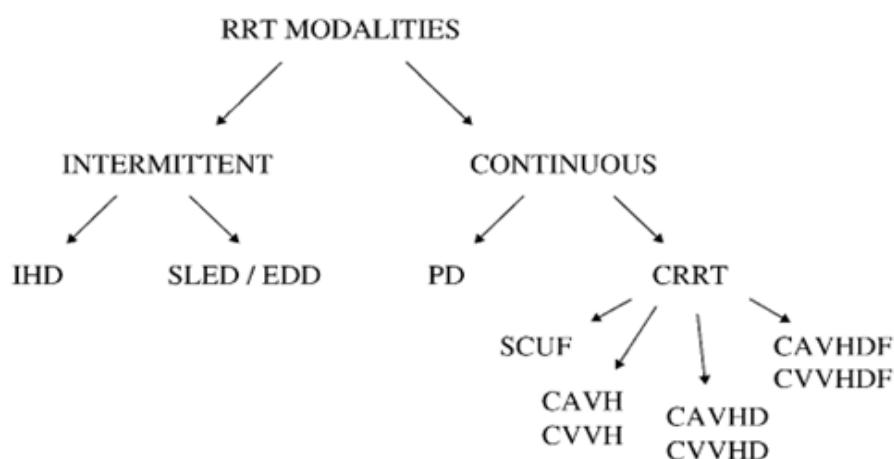
επιφέρει κάτι τέτοιο στην ίδια την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Η ανάγκη χρησιμοποίησης κάποιας μορφής Θεραπείας Υποκατάστασης (ΘΥ) αποτελεί από μόνη της κακό προγνωστικό παράγοντα, ενώ έχει βρεθεί ότι μπορεί να ευθύνεται, τόσο για την μετάπτωση των μη ολιγουρικών σε ολιγουρικές μορφές ONB, όσο και για την παράταση χρονικά της νεφρικής δυσλειτουργίας. (Manns et al., 1997)

4.2 Μέθοδοι νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy- RRT)

Σχεδόν το 70% των ασθενών με ONB χρειάζονται RRT. Μια ιδανική RRT είναι αυτή που βελτιώνει την ουραιμία μέσω της κάθαρσης των τοξινών, διατηρεί επαρκή όγκο υγρών, διορθώνει τις οξεοβασικές διαταραχές και βοηθά στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) και η διαλείπουσα αιμοκάθαρση (IHD) είναι οι κύριοι τύποι RRT που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ONB και των βαρέως πασχόντων ασθενών. Η βραδεία παρατεταμένη καθημερινή αιμοκάθαρση (Slow Extended Daily Dialysis, SLEDD) είναι ένας υβριδικός τρόπος RRT. Οι διαλείπουσες θεραπείες περιλαμβάνουν την IHD και την παρατεταμένη χαμηλής απόδοσης αιμοκάθαρση. Οι συνεχείς θεραπείες περιλαμβάνουν και την περιτοναϊκή κάθαρση και την CRRT. (εικ 1.) (Fathima et al., 2019, O'Reilly & Tolwani, 2005) Η Διαλείπουσα Αιμοκάθαρση (IHD) αφορά, συνήθως, σε 4ωρη θεραπεία ανά 2 ημέρες και απαιτεί τη μεταφορά του ασθενή στις ανάλογες εγκαταστάσεις καθώς και εξειδικευμένο προσωπικό. (Μαυροματίδης, 2011)

Ο τρόπος καθαρισμού του αίματος από τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού (αζωτούχες ενώσεις, ηλεκτρολύτες κ.α.) καθορίζει 3 βασικά είδη αιμοκάθαρσης (ΑΚ): α) την κλασική αιμοκάθαρση (κλΑΚ, hemodialysis-HD), που στηρίζεται στο φαινόμενο της διάχυσης (diffusion) και απαιτεί την ύπαρξη διαλύματος ΑΚ (ΔΑΚ, dialysate-D), β) την αιμοδιήθηση (ΑμΔ, hemofiltration-HF), που στηρίζεται στο φαινόμενο της συµμεταφοράς (convection ή solvent drag) και τέλος γ) την αιμοδιαδιήθηση (ΑμΔΔ, hemodiafiltration-HDF), στην οποία συµμετέχει τόσο η διάχυση όσο και η συµμεταφορά (συνδυασμός των δύο προηγούμενων). Στις 2 τελευταίες μεθόδους είναι απαραίτητη η χορήγηση στην κυκλοφορία του ασθενή

μεγάλων ποσοτήτων υγρών υποκατάστασης (YY, replacement solutions-RS). Τέλος, υπάρχει και ένα 4^ο είδος που συνήθως εφαρμόζεται με το συνεχές τρόπο και έχει στόχο την αμιγή αφυδάτωση των ασθενών, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις βαριάς καρδιακής ανεπάρκειας, όπου η υπερφόρτωση με υγρά (είτε με την μορφή του οξέος πνευμονικού οιδήματος, είτε με τη μορφή του οιδήματος ανά σάρκα) ανθίσταται στη χρήση διουρητικών και απαιτεί την εφαρμογή ΑΚ, η οποία στην προκειμένη περίπτωση ονομάζεται συνεχής βραδεία υπερδιήθηση. (Μαυροματίδης, 2011)



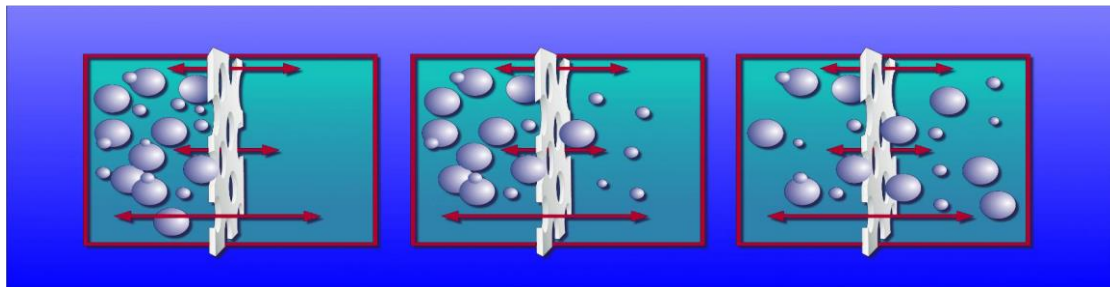
Εικ 1. Μέθοδοι νεφρικής αποκατάστασης (Πηγή: O'Reilly & Tolwani, 2005).

CRRT, continuous renal replacement therapy; CAVH, continuous arteriovenous hemofiltration; CAVHD, continuous arteriovenous hemodialysis; CAVHDF, continuous arteriovenous hemodiafiltration; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; EDD, extended daily dialysis; IHD, intermittent hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy; SCUF, slow continuous ultrafiltration; SLED, sustained low efficiency dialysis.

Ο τρόπος με τον οποίο μεταφέρεται το αίμα του ασθενή στην εξωσωματική κυκλοφορία διαχωρίζει επίσης τις μεθόδους εξωσωματικής κάθαρσης με ΑΚ σε 2 κατηγορίες, τις αρτηριοφλεβικές (ΑΦ, arteriovenous-AV) και τις φλεβοφλεβικές (ΦΦ, venovenous-VV). Στις ΑΦ που είναι και οι παλαιότερες, κινητήριος δύναμη για την κυκλοφορία του αίματος είναι η ίδια η συστηματική αρτηριακή πίεση του ασθενή, αφού αυτό φεύγει από μία αρτηρία και επιστρέφει σε μία μεγάλη φλέβα του. Προϋπόθεση γι' αυτό είναι η διπλή παρακέντηση του ασθενή σε μία αρτηρία και σε μία φλέβα, γι' αυτό και σήμερα δεν εφαρμόζεται στην πράξη. Αντίθετα, στην περίπτωση των ΦΦ μεθόδων, η παροχή αίματος εξασφαλίζεται μόνο από μία κεντρική φλέβα του ασθενή, διαμέσου ενός δίαυλου φλεβικού καθετήρα ικανής

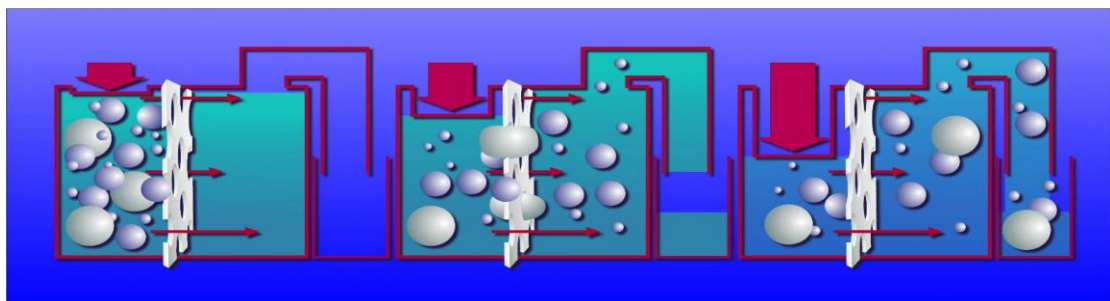
διαμέτρου, με το εγγύς άκρο να μεταφέρει το αίμα στο φίλτρο και το άπω να το επιστρέφει στην κυκλοφορία του ασθενή. Οι κεντρικές φλέβες που συνήθως επιλέγονται είναι η μηριαία, η έσω σφαγίτιδα και σε περιπτώσεις ιδιαίτερης ανάγκης η υποκλείδια. (Μαυροματίδης, 2011)

Η **παθητική μεταφορά** διαλυτών ουσιών μέσα από μια ημιδιαπερατή μεμβράνη, που γίνεται χωρίς την μετακίνηση του διαλυτικού μέσου, ονομάζεται **διάχυση** (diffusion) και οφείλεται στην διαφορά συγκέντρωσης των ουσιών.



Εικ 2. Διάχυση

Η ταυτόχρονη μεταφορά διαλυτικού μέσου και μέρους των διαλυμένων ουσιών, που περιέχονται σ' αυτό, μέσα από μια ημιδιαπερατή μεμβράνη, ονομάζεται **υπερδιήθηση** (ultrafiltration). Οφείλεται στη διαφορά υδροστατικής πίεσης στις δύο πλευρές της μεμβράνης.



Εικ 3. Υπερδιήθηση



Εικ 4. Η εφαρμογή διάχυσης και διήθησης στις συνεχείς μεθόδους αιμοκάθαρσης

Η αντιμετώπιση και η θεραπεία των ασθενών με ONB στοχεύει στην αιμοδυναμική βελτίωση και ευογκαιμία, στη διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών (απομάκρυνση αζωτούχων ενώσεων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας), στη δυνατότητα παροχής επαρκούς θρέψης και βέβαια στην αποφυγή περαιτέρω νεφρικής βλάβης. Η επίτευξη αυτών των στόχων συχνά επιβάλλει την εφαρμογή της ΘΥ για όσο διάστημα χρειαστεί μέχρις ότου οι νεφροί να ανακτήσουν τη λειτουργία τους. Οι συνήθεις λόγοι για τους οποίους κρίνεται αναγκαία η διενέργεια κάποιας μορφής εξωνεφρικής κάθαρσης στην ONB είναι ανάλογοι μ' εκείνους που ισχύουν και για την ΧΝΝ τελικού σταδίου, όπως η υπερφόρτωση με υγρά, η υπερκαλιαιμία, η βαριά μεταβολική οξέωση, η αιμορραγική διάθεση εξαιτίας της ουραιμίας κ.α. Ειδικότερα η ανθιστάμενη στα διουρητικά υπερογκαιμία συνδυάζεται με χειρότερη εξέλιξη σε ασθενείς των ΜΕΘ, ανεξάρτητα από την συνύπαρξη εγκατεστημένης νεφρικής βλάβης. (Μαυροματίδης, 2011)

Στις παραπάνω κλασσικές ενδείξεις θα πρέπει να προστεθούν, εφόσον γίνεται αναφορά σε ασθενείς των ΜΕΘ, η ανάγκη ενδοφλέβιας χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων υγρών (αγγειοδραστικά και ινóτροπα φάρμακα, αντιβιώσεις, μεταγγίσεις αίματος και πλάσματος), καθώς και η παροχή ικανοποιητικής θρέψης (παρεντερική διατροφή) για να αντιμετωπίσουν τα πολλαπλά προβλήματα και τον υπερκαταβολισμό στον οποίο συνήθως βρίσκονται. Εξαιτίας της μεγάλης επίπτωσης της ONB σε ασθενείς των ΜΕΘ, θα γίνει ξεχωριστή αναφορά στην ΘΥ που εφαρμόζεται σ' αυτούς και ξεχωριστά σ' εκείνους με ανεπίπλεκτες μορφές ONB που αντιμετωπίζονται σε άλλες κλινικές ενός νοσοκομείου. (Μαυροματίδης, 2011)

Η μέθοδος εκλογής της θεραπείας υποκατάστασης συναρτάται με τις ανάγκες και την κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο ασθενής με την ONB, αλλά και την εμπειρία του προσωπικού. Αν υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια, υπάρχει και ανάγκη για χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων, για χρήση αγγειοδραστικών και ινοτρόπων ουσιών καθώς και παρεντερική θρέψη, καταστάσεις που επιβάλλουν την εφαρμογή μεθόδων που να στοχεύουν σε μια ήπια εξωσωματική κυκλοφορία, με όσο το δυνατό λιγότερη αιμοδυναμική επιβάρυνση. Παράλληλα, θα πρέπει να επιτρέπεται η αφαίρεση από τον ασθενή ικανοποιητικής ποσότητας υγρών, όσο και η παροχή της απαιτούμενης κάθαρσης του αίματος από τις άχρηστες ουσίες του μεταβολισμού. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται καλύτερα με τις συνεχείς μεθόδους ΑΚ, που όμως απαιτούν συνεχή 24ωρη σύνδεση του ασθενή στο

μηχάνημα του τεχνητού νεφρού. Από την άλλη πλευρά η διαλείπουσα μέθοδος δεν έχει χάσει τη θέση της ως ΘΥ στις ΜΕΘ, ενώ υπάρχουν και νεότερες μέθοδοι που σχεδιάστηκαν κυρίως με στόχο τις ανάγκες των βαριά πασχόντων ασθενών στις ΜΕΘ και χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με ONB στα πλαίσια σήψης και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Σ' αυτές ανήκουν η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση υψηλών όγκων, ΣΦΦΑμΔ-ΥψΟ (Continuous Venovenous high volume HemoFiltration, CVVHF-HV), η συνεχής φλεβοφλεβική υψηλής απόδοσης αιμοΚάθαρση ΣΦΦΑΚ-ΥψΑ (Continuous Venovenous high flux HemoDialysis, CVVHD-HF) και η συνεχής φλεβοφλεβική συνδυασμένη διήθηση πλάσματος με αιμοπροσρόφηση με ή χωρίς συνεχή μέθοδο ΑΚ (Continuous Venovenous Coupled Plasma Filtration Adsorption-CRRT, CVVCPFA-CRRT). Σημειώνεται ότι η CVVCPFA-CRRT είναι μέθοδος που χρησιμοποιείται σε σηπτικές καταστάσεις, με στόχο την απομάκρυνση των μεσολαβητών στη διαδικασία της σήψης, ακόμη και όταν δεν υφίσταται ONB. Η ΣΦΦΑμΔ-ΥψΟ συνήθως εφαρμόζεται ερευνητικά σε θεραπευτικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης σηπτικών ασθενών. (Μαυροματίδης, 2011)

4.3 Συνεχείς μέθοδοι (Continuous Renal Replacement Therapies-CRRT)

Ο όρος συνεχείς μέθοδοι ΑΚ συνεπάγεται 2 βασικές προϋποθέσεις: α) την επί 24ωρο και πλέον, θεωρητικά τουλάχιστον, σύνδεση του ασθενή στο μηχάνημα ΑΚ καθώς και β) την ύπαρξη έμπειρου νοσηλευτικού προσωπικού επίσης σε 24ωρη βάση.

Συνεχής βραδεία φλεβοφλεβική υπερδιήθηση-ΣΒΦΦΥΔ (Slow Continuous Venovenous Ultrafiltration-SCVVUF) ή αλλιώς SCUF (Slow continuous ultrafiltration - βραδεία συνεχής υπερδιήθηση) είναι η λιγότερο πολύπλοκη θεραπεία μεταξύ όλων των CRRT. Έχει ένδειξη σε ασθενείς με ONB και υπερφόρτωση με υγρά (οξύ πνευμονικό οίδημα ή οίδημα ανά σάρκα), οι οποίοι συνήθως δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με διουρητικά, αν και δεν εμφανίζουν μεγάλη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η μέθοδος εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο και συχνότερα στην στεφανιαία ΜΕΘ. Δεν απαιτείται η ύπαρξη υγρού υποκατάστασης, παρά μόνο ενός φίλτρου ΑΚ συνήθως low flux και μιας αντλίας αίματος για την αφαίρεση της περίσσειας ύδατος. Ωστόσο,

επειδή η παρεχόμενη κάθαρση είναι χαμηλή, η μέθοδος αυτή δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση βαριάς ουραιμίας ή σοβαρής υπερκαλιαιμίας. Πρακτικά η κάθαρση που παρέχει ισοδυναμεί με το ρυθμό υπερδιήθησης-αφυδάτωσης που είναι περίπου 4-5ml/min, που αντιστοιχεί σε 5-7l/24ωρο. (Μαυροματίδης, 2011).

Συνεχής φλεβοφλεβική Αιμοδιήθηση (Continuous Venovenous HemoFiltration-CVVHF, ΣΦΦΑμΔ): Η μέθοδος αυτή δεν απαιτεί διάλυμα αιμοκάθαρσης (ΔΑΚ), χρειάζεται όμως φίλτρο υψηλής διαπερατότητας (High flux) με αποτέλεσμα την απώλεια, διαμέσου διήθησης, μεγάλων ποσοτήτων υπερδιηθήματος, προκειμένου να επιτευχθεί τόσο η αφυδάτωση, όσο και η κάθαρση ουσιών διαμέσου συμεταφοράς (η μετακίνηση του ύδατος του πλάσματος δια μέσου της high flux μεμβράνης συμπαρασύρει μικρού και μέσου μοριακού βάρους ουσίες, απομακρύνοντας τις έτσι από το αίμα των ασθενών). Επειδή ο όγκος του υπερδιηθήματος είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον απαιτούμενο, για την αφυδάτωση του ασθενή είναι επιβεβλημένη η ενδοφλέβια χορήγηση ικανής ποσότητας υγρού υποκατάστασης (ΥΥ), με συγκεκριμένη ηλεκτρολυτική σύσταση και περιεκτικότητα σε ρυθμιστική ουσία, με στόχο την ευογκαιμία. (Μαυροματίδης, 2011).

Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση-ΣΦΦΑΚ (Continuous Venovenous HemoDialysis-CVVHD): Μοιάζει με τη διαλείπουσα κλΑΚ, αλλά είναι συνεχής. Χρειάζεται ΔΑΚ και φίλτρο χαμηλής ροής, με τη διαφορά ότι, τόσο η αιματική ροή, όσο και η ροή του ΔΑΚ πραγματοποιείται με χαμηλότερους ρυθμούς σε σχέση με τη διαλείπουσα κλΑΚ. (Μαυροματίδης, 2011)

Συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση-ΣΦΦΑμΔΔ (Continuous VenoVenous HemoDiaFiltration-CVVHDF): Χρησιμοποιεί και τους 2 τρόπους κάθαρσης, δηλαδή τη διάχυση και τη διήθηση. Θεωρείται ότι υπερτερεί ως προς την απομάκρυνση των άχρηστων αζωτούχων ενώσεων, ενώ χρησιμοποιεί ΔΑΚ, και ΥΥ. (Μαυροματίδης, 2011)

Περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ)

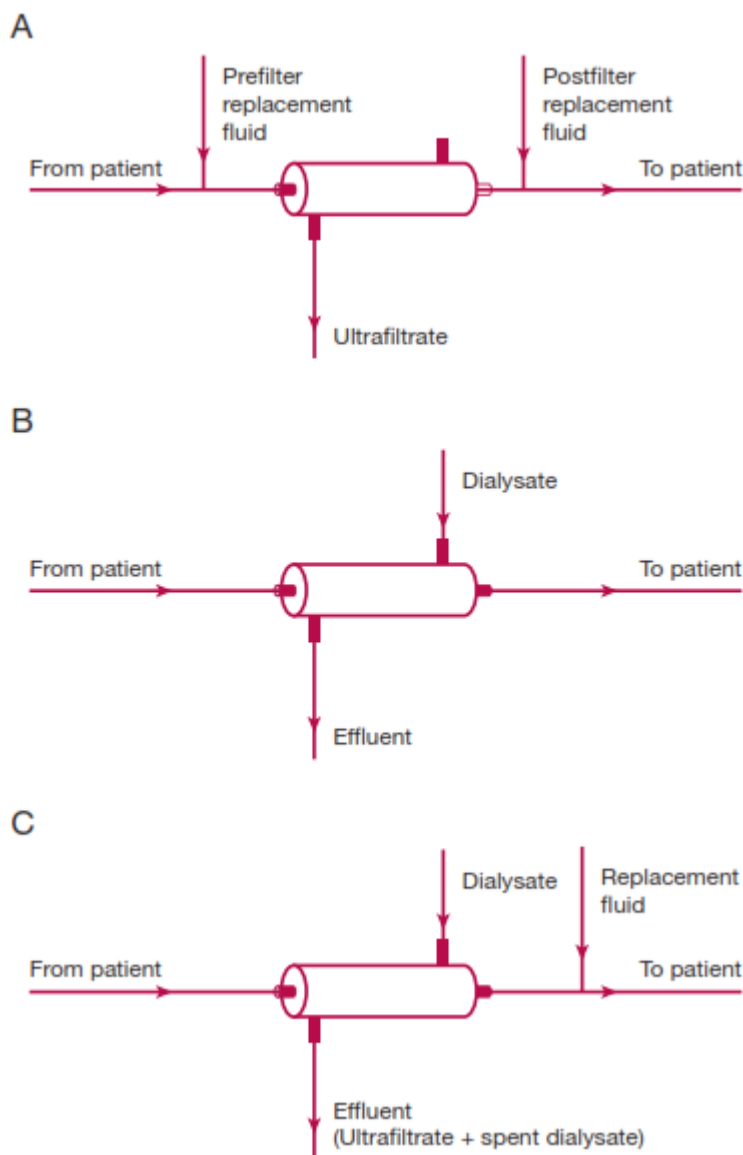
Η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιείται σπάνια στην ONB επειδή μειονεκτεί στην κάθαρση διαλυμένης ουσίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αυξάνει τον κίνδυνο περιτονίτιδας, θέτει σε κίνδυνο την αναπνευστική λειτουργία εμποδίζοντας τη διαφραγματική έκπτυξη και αντενδείκνυται σε ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική

επέμβαση στην κοιλιά ή ενδοκοιλιακή σήψη. (Ansari, 2011) Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στη ΜΕΘ. (Μαυροματίδης, 2011) (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Ενδείξεις εφαρμογής ΠΚ σε ΜΕΘ

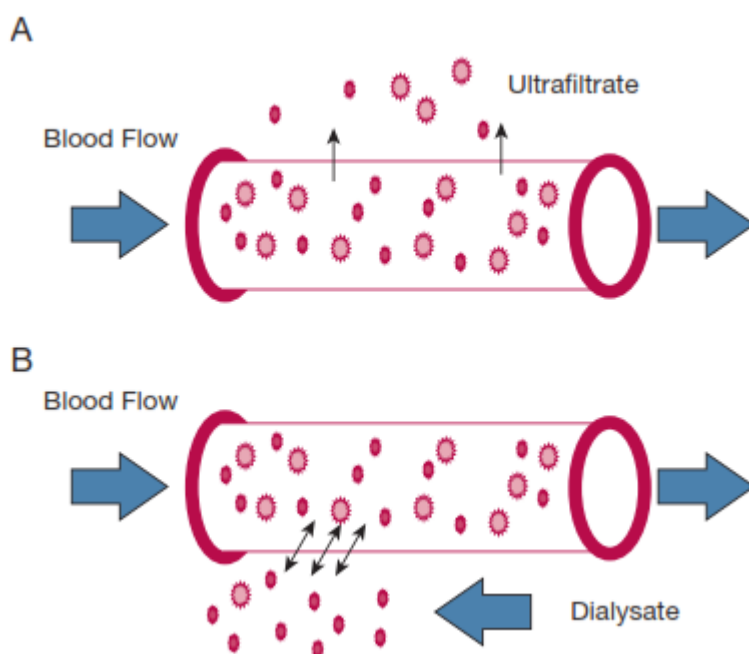
Σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια (βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, σήψη κ.ά.) που καθιστά ανέφικτη τη διενέργεια διαλείπουσας ΑΚ και έλλειψη υποδομής για εφαρμογή συνεχούς μορφής ΘΥ
Βαριά αιμορραγική διάθεση που απαγορεύει τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής
Μεγάλη δυσχέρεια στην ανεύρεση της απαραίτητης για την ΑΚ αγγειακής προσπέλασης
Ύπαρξη μεγάλης ασκитικής συλλογής διάφορης αιτιολογίας (καρδιακής, ηπατικής) που μπορεί να παροχετεύεται με τη βοήθεια της ΠΚ
Χρήση της μεθόδου εξαιτίας συνύπαρξης και μη νεφρικών ενδείξεων, όπως οι διαταραχές θερμορύθμισης (υπό- υπερθερμία), η επιλογή χορήγησης φαρμάκων ή θρεπτικών ουσιών ενδοπεριτοναϊκά, ηπατική ανεπάρκεια κ.ά.
ΟΝΒ σε βρέφη και μικρά παιδιά μέσα σε παιδιατρικές ΜΕΘ

Πηγή: Μαυροματίδης, 2011



Εικ. 5. Σχηματικά διαγράμματα τρόπων συνεχούς θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Α. Συνεχής αιμοδιήθηση. Η ροή του αίματος μέσω του φίλτρου απεικονίζεται από αριστερά προς τα δεξιά. Ένα υπερδιήθημα δημιουργείται κατά μήκος της μεμβράνης του φίλτρου και η περίσσεια υπερδιηθήματος πάνω από τον επιθυμητό όγκο, για αρνητικό ισοζύγιο υγρών, αντικαθίσταται με διάλυμα υποκατάστασης προ και/ή μετά το φίλτρο. Β. Συνεχής αιμοκάθαρση. Η ροή του αίματος απεικονίζεται από αριστερά προς τα δεξιά. Το διάλυμα διαχέεται στην αντίθετη πλευρά της μεμβράνης και με αντίθετη κατεύθυνση από τη ροή του αίματος. Το αποβαλλόμενο υγρό αποτελείται από το διάλυμα που έχει περάσει από το φίλτρο συν τον επιθυμητό, για την επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου υγρών, όγκο του υπερδιηθήματος. Γ. Συνεχής αιμοδιαδιήθηση. Η ροή του αίματος μέσω του φίλτρου

απεικονίζεται από αριστερά προς τα δεξιά. Όπως και στη συνεχή αιμοκάθαρση το διάλυμα διαχέεται στην αντίθετη πλευρά της μεμβράνης και με αντίθετη κατεύθυνση από τη ροή του αίματος. Το αποβαλλόμενο υγρό αποτελείται από το διάλυμα που έχει περάσει από το φίλτρο συν υπερδιήθημα. Όπως και στη συνεχή αιμοδιήθηση η περίσσεια υπερδιηθήματος πάνω από τον επιθυμητό όγκο, για αρνητικό ισοζύγιο υγρών, αντικαθίσταται με διάλυμα υποκατάστασης. Στο σχήμα το διάλυμα υποκατάστασης φαίνεται να έχει εγχυθεί μετά το φίλτρο. Το διάλυμα υποκατάστασης μπορεί επίσης να εγχυθεί και προ του φίλτρου. Πηγή: Tandukar & Palevsky, 2019



Εικ. 6. Συναπαγωγή και διάχυση. Α. Συναπαγωγή: οι διαλυμένες ουσίες μεταφέρονται μέσω της μεμβράνης με τη ροή του νερού κατά τη διάρκεια της υπερδιήθησης. Διαλυμένες ουσίες υψηλότερου μοριακού βάρους (μεγαλύτερα σύμβολα) και χαμηλότερου μοριακού βάρους ($< 500 - 1500$ Daltons) (μικρότερα σύμβολα) μεταφέρονται, εξίσου αποτελεσματικά, έως ότου η μοριακή ακτίνα της διαλυμένης ουσίας υπερβεί το μέγεθος των πόρων της μεμβράνης. Β. Διάχυση: η μεταφορά διαλυμένης ουσίας μέσω της μεμβράνης λαμβάνει χώρα από το αίμα προς το διάλυμα ακολουθώντας την κλίση συγκέντρωσης. Διαλυμένες ουσίες χαμηλότερου μοριακού βάρους ($< 500 - 1500$ Daltons) (μικρότερα σύμβολα) διαπερνούν τη

μεμβράνη πιο εύκολα από τις διαλυμένες ουσίες υψηλότερου μοριακού βάρους (μεγαλύτερα σύμβολα). Πηγή: Tandukar & Palevsky, 2019

Μειονεκτήματα και επιπλοκές των CRRT

Μειονεκτήματα των συνεχών μεθόδων είναι το σχετικά υψηλό κόστος, η θρόμβωση του φίλτρου, οι διαταραχές πηκτικότητας, η εμφάνιση αιμορραγίας ή λοίμωξης, η υποθερμία, η υπόταση καθώς και διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών, με την επισήμανση ότι οι ασθενείς θα πρέπει να παραμείνουν ακινητοποιημένοι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Οι στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης του εξωσωματικού κυκλώματος περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: χρήση υψηλότερων ρυθμών ροής αίματος, ελαχιστοποίηση του κλάσματος διήθησης (η αναλογία υπερδιήθησης προς ροή πλάσματος) με χρήση CVVHD αντί CVVH ή με έγχυση υγρών υποκατάστασης προ του φίλτρου κατά τη διάρκεια των CVVH και CVVHDF, εξασφάλιση της βέλτιστης λειτουργίας του καθετήρα και άμεση απόκριση στους συναγερμούς του μηχανήματος για την ελαχιστοποίηση των διακοπών στη ροή του αίματος και αύξηση της συχνότητας προγραμματισμένης αντικατάστασης του εξωσωματικού κυκλώματος. Ελλείψει αντιπηκτικής αγωγής, απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχει μείωση της χορηγούμενης δόσης. Όταν χρησιμοποιείται αντιπηκτικό, οι πιο κοινές στρατηγικές βασίζονται στην ηπαρίνη ή το κιτρικό. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είτε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Τα πρωτόκολλα δοσολογίας για την UFH κατά τη διάρκεια της CRRT ποικίλλουν ευρέως, και κυμαίνονται από πολύ χαμηλή δόση (αρχική δόση 500-1.000 μονάδων ακολουθούμενη από εγχύσεις 300-500 μονάδων ανά ώρα), σχεδιασμένη για την ελαχιστοποίηση των συστηματικών επιδράσεων, έως δόσεις bolus των 30 μονάδων/kg που ακολουθείται από εγχύσεις 5 έως 10 μονάδων/kg ανά ώρα με στόχο τιμής χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης 1,5 έως 2,0 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν προταθεί ως εναλλακτική λύση στην UFH, δεδομένης της υψηλότερης δραστηριότητας κατά του παράγοντα Χα, μιας πιο σταθερής αντιπηκτικής απόκρισης και μιας χαμηλότερης επίπτωσης θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη. Ωστόσο, η σταθερή υπεροχή της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με την UFH δεν έχει αποδειχθεί. Σε ασθενείς με

θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη, η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά η αντιπηκτική αγωγή με άμεσους αναστολείς θρομβίνης. (Joannidis et al., 2007, KDIGO,2012)

Η χρήση του κιτρικού ως αντιπηκτικού βασίζεται στην ταχεία χηλίωση του ασβεστίου στο εξωσωματικό κύκλωμα, αναστέλλοντας πολλαπλά εξαρτώμενα από το ασβέστιο στάδια στον καταρράκτη της πήξης. Το σύμπλοκο κιτρικού-ασβεστίου διασπάται στη συστηματική κυκλοφορία και το κιτρικό μεταβολίζεται ταχέως, χρησιμεύοντας ως αλκαλοποιητικός παράγοντας. Απαιτείται στενή παρακολούθηση τόσο του κυκλώματος όσο και του συστηματικού ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα για να εξασφαλιστεί επαρκής αποτελεσματικότητα χωρίς συστηματική υποασβεστιαιμία. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Υπερνατριαιμία μπορεί να προκληθεί όταν χρησιμοποιούνται υπέρτονα κιτρικά διαλύματα. Επειδή ο μεταβολισμός των κιτρικών δυνητικά αποδίδει διττανθρακικά σε αναλογία 1:3, η αντιπηκτική αγωγή με κιτρικό μπορεί να προδιαθέτει για ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης. Επιπλέον, σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο ή άλλη δυσλειτουργία του μεταβολισμού των κιτρικών, το κιτρικό μπορεί να συσσωρευτεί και να συμβάλει σε μεταβολική οξέωση με υψηλό χάσμα ανιόντων. Έτσι, εκτός από την παρακολούθηση του ιονισμένου ασβεστίου στο εξωσωματικό κύκλωμα για να εξασφαλιστεί επαρκής χηλίωση ασβεστίου, οι ηλεκτρολύτες, το μαγνήσιο, το ολικό και ιονισμένο ασβέστιο και το pH του αίματος πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Οι συστάσεις είναι να ελέγχονται αυτές οι εργαστηριακές τιμές 1 ώρα μετά την έναρξη ή την πραγματοποίηση οποιασδήποτε αλλαγής στο κιτρικό αντιπηκτικό ή στη συνταγογράφηση CRRT, και στη συνέχεια τουλάχιστον κάθε 6 ώρες. Θα πρέπει να υπάρχει υποψία συσσώρευσης κιτρικών αν η ανάγκη για έγχυση ασβεστίου για τη διατήρηση των συστηματικών επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου αυξάνεται, εάν υπάρχει αυξανόμενη μεταβολική οξέωση με χάσμα ανιόντων ή εάν η αναλογία συστηματικού ολικού ασβεστίου προς ιονισμένο ασβέστιο είναι $> 2,5$. Εάν υπάρχει υποψία τοξικότητας από τα κιτρικά, η χρήση του κιτρικού θα πρέπει να ανασταλεί ή να διακοπεί. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Η δόση των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της CRRT συνιστά μια πρόκληση, επειδή πρέπει να λαμβάνει υπόψη πολλούς παράγοντες πέρα από την εξωσωματική απομάκρυνση του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της μη νεφρικής κάθαρσης, της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας και των αλλαγών στον όγκο κατανομής και της

δέσμευσης πρωτεϊνών. Μπορεί να υπάρξει τοξικότητα από ανεπαρκή μείωση της δόσης όσο και αποτυχία της θεραπείας από υποδοσολογία. Η τελευταία είναι ιδιαίτερης σημασίας για τη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με σήψη που συνοδεύει την ONB. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Για τα φάρμακα όπως τα αναλγητικά, τα ηρεμιστικά και τα αγγειοσυσπαστικά, τα οποία έχουν παρατηρήσιμο κλινικό αποτέλεσμα, η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται έως την επιθυμητή κλινική ανταπόκριση. Φάρμακα υψηλού μοριακού βάρους, που συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες ή που έχουν πολύ μεγάλους όγκους κατανομής θα καθαρίζονται ελάχιστα κατά την CRRT και η δόση δεν χρειάζεται να προσαρμοστεί. Η εξωσωματική κάθαρση φαρμάκων χαμηλού μοριακού βάρους που δεν δεσμεύονται σε πρωτεΐνες θα προσεγγίσει τη ροή αποβολής. Για φάρμακα που συνδέονται με πρωτεΐνες, η εκτιμώμενη κάθαρση πρέπει να προσαρμοστεί για το ποσοστό μη δεσμευμένου κλάσματος. Για όλα τα φάρμακα με άμεσα μετρήσιμα επίπεδα στο αίμα, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τη φαρμακοκινητική παρακολούθηση. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Επιπλέον, η CRRT οδηγεί σε απώλεια αμινοξέων καθώς και σε απώλειες υδατοδιαλυτών βιταμινών και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών. Θα πρέπει να παρέχεται θερμιδική πρόσληψη περίπου 35 kcal/kg ημερησίως, με στόχο πρωτεϊνικής πρόσληψης 1,5g/kg ημερησίως και με συμπλήρωμα υδατοδιαλυτών βιταμινών. (McClave & Taylor, 2016) Αν και προτιμάται η εντερική σίτιση, μπορεί να είναι απαραίτητη η παρεντερική υποστήριξη.

Όπως με όλες τις ιατρικές παρεμβάσεις, η CRRT δεν είναι χωρίς κινδύνους. Η έκθεση του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα μπορεί να προκαλέσει άμεσες αλλεργικές ή καθυστερημένες ανοσολογικές αντιδράσεις δευτερογενείς στην ενεργοποίηση των κυτοκινών. (Ebo et al., 2006). Οι αντιδράσεις που προκαλούνται από βραδυκίνη έχουν συσχετιστεί με ορισμένες συνθετικές μεμβράνες σε συνδυασμό με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Η πιο κοινή επιπλοκή κατά τη διάρκεια της CRRT είναι η πήξη του κυκλώματος και ο πιο συνηθισμένος λόγος για την πήξη του κυκλώματος είναι η ανεπαρκής λειτουργία του καθετήρα με αποτέλεσμα τον περιορισμό της ροής και τους συναγερμούς πίεσης που διακόπτουν τη ροή του αίματος. Οι επιπλοκές της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία και θρομβοπενία.

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών κατά τη διάρκεια της CRRT είναι συχνές. (Macedo & Mehta 2016) Η υποφωσφαταιμία μπορεί να αποφευχθεί με προληπτική εντερική ή παρεντερική συμπλήρωση φωσφορικών ή με τη χρήση διαλυμάτων ή υποκατάστατων που περιέχουν φωσφορικό. (Culley et al., 2006) Σε αντίθεση με τη συμβατική IHD, τα υγρά υποκατάστασης συνήθως δεν θερμαίνονται. Μέτριες θερμικές απώλειες κατά τη διάρκεια της CRRT προκαλούν αγγειοσυστολή και πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην αυξημένη αιμοδυναμική σταθερότητα, αλλά μπορεί να συγκαλύπτουν την έναρξη του πυρετού. Εάν οι θερμικές απώλειες είναι πιο σημαντικές, μπορεί να προκύψει σημαντική υποθερμία, που να απαιτεί επιθετική εξωτερική θέρμανση. Η υπόταση κατά τη διάρκεια της CRRT είναι συχνή, εμφανίζεται σε περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών, αλλά τις περισσότερες φορές δεν σχετίζεται με τη διαδικασία CRRT, per se. (Akhoundi et al., 2015) Η υπερδιήθηση που επιδεινώνει την αιμοδυναμική αστάθεια είναι ο πιο κοινός παράγοντας που σχετίζεται με την υπόταση. (Tandukar & Palevsky 2019)

4.4 Διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Intermittent HemoDialysis)

Παραδοσιακά, οι νεφρολόγοι αντιμετώπιζαν την ONB με IHD, που χορηγούνταν εμπειρικά τρεις έως έξι φορές την εβδομάδα, 3 έως 4 ώρες ανά συνεδρία, με ρυθμό ροής αίματος 200 έως 300 ml/min και ρυθμό ροής διαλύματος 500 έως 800 ml/min. Στην IHD, η κάθαρση της διαλυμένης ουσίας συμβαίνει κυρίως με διάχυση, ενώ ο όγκος αφαιρείται με υπερδιήθηση. Ο βαθμός κάθαρσης της διαλυμένης ουσίας, γνωστός και ως «δόση αιμοκάθαρσης», εξαρτάται από τον ρυθμό ροής του αίματος. Η αύξηση της ροής του αίματος αυξάνει την κάθαρση της διαλυμένης ουσίας. Οι αποφάσεις σχετικά με τη διάρκεια και τη συχνότητα της αιμοκάθαρσης βασίζονται στον μεταβολικό έλεγχο του ασθενούς, την κατάσταση όγκου και την παρουσία οποιασδήποτε αιμοδυναμικής αστάθειας. (Augustine et al., 2004) Τα πλεονεκτήματα της IHD περιλαμβάνουν την ταχεία αφαίρεση διαλυμένης ουσίας και του όγκου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως η υπερκαλιαιμία, και την ταχεία απομάκρυνση φαρμάκων ή άλλων ουσιών μέσα σε λίγες ώρες. Η IHD έχει επίσης μειωμένες ανάγκες για αντιπηκτική αγωγή σε σύγκριση με άλλους τύπους RRT λόγω του ταχύτερου ρυθμού ροής του αίματος και της μικρότερης διάρκειας θεραπείας. Το

κύριο μειονέκτημα της IHD είναι ο κίνδυνος συστηματικής υπότασης που προκαλείται από την ταχεία απομάκρυνση ηλεκτρολυτών και υγρών. Υπόταση εμφανίζεται σε περίπου 20% έως 30% των θεραπειών αιμοκάθαρσης. (Augustine et al., 2004, Uehlinger et al., 2005, Wang & Bellomo 2018)

Η συστηματική υπόταση μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της IHD και να οδηγήσει σε κακή κάθαρση διαλυμένης ουσίας, ανεπαρκή οξεοβασική διόρθωση και εμμένουσα υπερφόρτωση όγκου, επειδή ο ρυθμός υπερδιήθησης που απαιτείται για τη διατήρηση της ισορροπίας των υγρών σπάνια επιτυγχάνεται εντός της συνεδρίας αιμοκάθαρσης των 4 ωρών. Επιπλέον, η υπόταση μπορεί να επισπεύσει τη νεφρική και εντερική ισχαιμία, οδηγώντας σε καθυστερημένη νεφρική αποκατάσταση και σήψη. Η ταχεία απομάκρυνση της διαλυμένης ουσίας από τον ενδαγγειακό χώρο μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα και αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Τέλος, υπάρχει έλλειψη ομοφωνίας ως προς τον τρόπο αξιολόγησης της κάθαρσης της διαλυμένης ουσίας (δόση αιμοκάθαρσης) και για το τι συνιστά επαρκή δόση στην ONB, επειδή η κινητική της ουρίας στον ασθενή με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου δεν μπορεί να επεκταθεί σε ασθενείς με ONB. (Fathima et al., 2019) Στη μελέτη τους, οι Schiff et al. (2002) (προοπτική τυχαιοποιημένη) που συνέκρινε την ημερήσια IHD (6 d/wk) με IHD παρ'ημέρα (3 d/wk) σε 160 ασθενείς με ONB λόγω οξείας σωληναριακής νέκρωσης μετά από ισχαιμία ή τοξίκωση έδειξε βελτιωμένη επιβίωση με πιο συχνή αιμοκάθαρση (28% θνησιμότητα έναντι 46%). Η καθημερινή αιμοκάθαρση είχε ως αποτέλεσμα καλύτερο ουραιμικό έλεγχο, λιγότερα υποτασικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης και σημαντικά μικρότερο χρόνο για την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, οι πιο σοβαρά ασθενείς (αυτοί που χρειάζονται CRRT) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Έπειτα, η χορηγούμενη δόση αιμοκάθαρσης ήταν σημαντικά (20% - 30%) χαμηλότερη από την προβλεπόμενη (συνταγογραφούμενη) δόση και στις δύο ομάδες, έναντι της συμβατικής IHD. Δεν είναι σαφές εάν η αυξημένη δόση αιμοκάθαρσης βελτίωσε το αποτέλεσμα βελτιώνοντας τον ουραιμικό έλεγχο ή μειώνοντας τον όγκο του υγρού που αφαιρείται κατά τη διάρκεια κάθε αιμοκάθαρσης, οδηγώντας έτσι σε λιγότερη αιμοδυναμική αστάθεια.

Αν και το πρότυπο για την θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης είναι η IHD, η CRRT έχει αναδειχθεί την τελευταία δεκαετία ως βιώσιμη μέθοδος για τη διαχείριση αιμοδυναμικά ασταθών ασθενών με ONB. Οι συνεχείς θεραπείες έχουν εξελιχθεί από

συστήματα που βασίζονταν στην αρτηριακή πρόσβαση και την αρτηριακή πίεση για τη διατήρηση της ροής του αίματος μέσω του εξωσωματικού κυκλώματος σε συστήματα που οδηγούνται από αντλία που χρησιμοποιούν φλεβικούς καθετήρες διπλού αυλού. Το αρτηριοφλεβικό κύκλωμα (AV) χρησιμοποιείται πλέον σπάνια στην CRRT λόγω κακής απομάκρυνσης διαλυμένης ουσίας και επιπλοκών από την αρτηριακή οδό. Σε αντίθεση με την IHD, η CRRT είναι μια συνεχής θεραπεία που λαμβάνει χώρα 24 ώρες την ημέρα με ροή αίματος 100 έως 200 ml/min και ροή υγρού διαλύματος 17 έως 40 ml/min. Οι διαφορετικοί τρόποι CRRT μπορούν να χρησιμοποιούν διάχυση, συναπαγωγή ή συνδυασμό και των δύο για την κάθαρση της διαλυμένης ουσίας. (Schneider & Bagshaw 2014)

4.4.1 Διαλείπουσες μέθοδοι αιμοκάθαρσης στη ΜΕΘ

Η διαλείπουσα ΑΚ και με τις 3 μορφές της (κλΑΚ, ΑμΔ και ΑμΔΔ) χρησιμοποιείται συχνά στη ΜΕΘ. Στις διαλείπουσες μορφές που εφαρμόζονται σε ΜΕΘ ανήκει και μία «υβριδική» που συνδυάζει στοιχεία, τόσο του συνεχούς, όσο και του διαλείποντος τρόπου ΑΚ και ονομάζεται βραδεία παρατεταμένη καθημερινή ΑΚ (Slow Extended Daily Dialysis-SLEDD) ή παρατεταμένη χαμηλής απόδοσης αιμοκάθαρση (Sustained Low Efficiency Dialysis-SLED). Η μέθοδος αυτή μπορεί να προσφέρει τα υπέρ και από τους 2 τρόπους (συνεχείς και διαλείποντες), με βασικότερο πλεονέκτημα ότι επιτρέπει στον ασθενή να υποβληθεί σε απαραίτητες ιατρικές ή νοσηλευτικές πράξεις, καθώς η συνεδρία της μπορεί να γίνεται ακόμα και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Πρόκειται για μια διαλείπουσα κλΑΚ, που εφαρμόζεται όμως για πολλές ώρες (6-12) την ημέρα, σε συμβατικό μηχάνημα ΑΚ. (Μαυροματίδης 2011, Caires et al., 2016)

Η παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (prolonged intermittent renal replacement therapy-PIRRT) είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να ορίσει τις «υβριδικές» μορφές θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Η PIRRT μπορεί να παρασχεθεί χρησιμοποιώντας μηχάνημα διαλείπουσας αιμοκάθαρσης ή μηχάνημα θεραπείας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT). Οι θεραπείες παρέχονται για μεγαλύτερη διάρκεια από τις τυπικές θεραπείες διαλείπουσας αιμοκάθαρσης (6–12 ώρες έναντι 3–4 ώρες, αντίστοιχα) αλλά όχι 24 ώρες την ημέρα, όπως γίνεται για τη θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT). Συνήθως,

οι θεραπείες PIRRT παρέχονται 4 έως 7 φορές την εβδομάδα. Η PIRRT είναι μια οικονομικά αποδοτική και ευέλικτη μέθοδος με την οποία παρέχεται με ασφάλεια RRT σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. (Clark & Vijayan 2023)

4.5 Χρόνος έναρξης RRT

Ελλείψει συγκεκριμένων ενδείξεων, ο βέλτιστος χρόνος για την έναρξη της RRT στην ONB είναι αβέβαιος. Η πρόωμη έναρξη της RRT επιτρέπει τη βελτιστοποίηση της κατάστασης όγκου, την έγκαιρη διόρθωση των διαταραχών οξέος-βάσης και ηλεκτρολυτών και τον έλεγχο της αζωθαιμίας πριν από την ανάπτυξη των κύριων μεταβολικών διαταραχών που χρησιμεύουν ως αντικειμενικές ενδείξεις. Ωστόσο, αυτά τα πιθανά οφέλη από την πρόωμη έναρξη πρέπει να εξισορροπηθούν με τους κινδύνους και τις επιβαρύνσεις που σχετίζονται με την RRT, συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής προσπέλασης (π.χ. αιμορραγία, θρόμβωση, αγγειακό τραυματισμό, λοίμωξη), καθώς και με την πιθανή ανησυχία ότι η RRT μπορεί να επηρεάσει την επακόλουθη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. (Wald et al., 2015) Επιπλέον, είναι συχνά αβέβαιο εάν ένας μεμονωμένος ασθενής θα έχει επίμονη ONB ή ταχεία αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και επί του παρόντος δεν υπάρχουν εργαλεία για την αξιόπιστη πρόβλεψη της κλινικής πορείας για τον μεμονωμένο ασθενή με ONB. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει βελτιωμένη επιβίωση που σχετίζεται με πρόωμη έναρξη της RRT. (Karvellas et al., 2011, Wald et al., 2015) Ωστόσο, αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν μόνο ασθενείς που τελικά έλαβαν RRT και δεν έλαβαν υπόψη ασθενείς με ONB που δεν υποβλήθηκαν σε πρόωμη RRT και οι οποίοι είτε αποκατέστησαν τη νεφρική λειτουργία ή απεβίωσαν χωρίς να λάβουν RRT. Ο αποκλεισμός αυτών των ασθενών από την ανάλυση οδηγεί σε πιθανή μεροληψία, καθώς το πραγματικό κλινικό ερώτημα δεν αφορά γενικά την πρόωμη έναντι της όψιμης έναρξης της RRT αλλά μάλλον την πρόωμη έναντι της όψιμης RRT σε ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχει επείγουσα ένδειξη. Αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν βοηθήσει να κατανοήσουμε αυτό το ερώτημα, αν και υπήρξε ασυμφωνία στα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών. Η επίδραση της πρόωμης έναντι της όψιμης έναρξης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης στη θνησιμότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη εξετάστηκε σε μια μονοκεντρική, μη τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 231 βαρέως πασχόντων ασθενών (μελέτη ELAIN) σε

πανεπιστημιακό νοσοκομείο στη Γερμανία με στάδιο 2 ONB (διπλασιασμός του επιπέδου κρεατινίνης ορού ή της παραγωγής ούρων $< 0,5 \text{ mL/kg}$ ανά ώρα για 12 ώρες). (Zarbock et al., 2016) Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε άμεση έναρξη της RRT είτε σε μια στρατηγική στην οποία η RRT καθυστερούσε έως ότου η ONB είχε προχωρήσει στο στάδιο 3 (τριπλασιασμός του επιπέδου κρεατινίνης ορού, παραγωγή ούρων $< 0,3 \text{ mL/kg}$ ανά ώρα για 24 ώρες ή ανουρία για 12 ώρες). Και οι 112 ασθενείς στο πρώιμο σκέλος και οι 108 από τους 119 ασθενείς (91%) στο όψιμο σκέλος έλαβαν CVVHDF, με διάμεσο χρόνο από το στάδιο 2 ONB έως την έναρξη της RRT 6 ώρες στο πρώιμο σκέλος σε σύγκριση με 25,5 ώρες στον καθυστερημένο βραχίονα (διάμεση διαφορά, 21 ώρες). Η θνησιμότητα από κάθε αιτία στις ενενήντα ημέρες ήταν 39,3% στο πρώιμο σκέλος σε σύγκριση με 54,7% στην ομάδα όψιμης παρέμβασης ($p=0,03$). Αντίθετα, η δοκιμή έναρξης τεχνητού νεφρού σε νεφρική βλάβη ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 31 ΜΕΘ στη Γαλλία. (Gaudry et al., 2016) Σε αυτή τη δοκιμή, 619 ασθενείς με ONB σταδίου 3 που δεν είχαν επείγουσες ενδείξεις τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν σε άμεση έναρξη της RRT ή μιας στρατηγικής όψιμης έναρξης με βάση τις κλινικές ενδείξεις. Από τους 308 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν στην όψιμη στρατηγική, μόνο 157 (51%) έλαβαν τελικά RRT. Για εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν RRT, ο διάμεσος χρόνος από την επίτευξη του σταδίου 3 ONB έως την τυχαιοποίηση ήταν 4,3 ώρες στην ομάδα πρώιμης παρέμβασης, σε σύγκριση με 57 ώρες στην ομάδα όψιμης παρέμβασης. Η θνησιμότητα των εξήντα ημερών δεν διέφερε μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας (48,5% έναντι 49,7%, $p=0,79$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συνολική έκβαση σε αναλύσεις υποομάδας 348 ασθενών με σηπτική καταπληξία και 207 ασθενών με ARDS. (Gaudry et al., 2018) Τα αποτελέσματα της Early Versus Delayed in Intensive Care (IDEAL-ICU) είναι παρόμοια σε αυτούς της δοκιμής AKIKI. (Barbar et al., 2018) Στη μελέτη IDEAL-ICU εντάχθηκαν 488 ασθενείς με σήψη και ONB σε 29 ΜΕΘ στη Γαλλία. Οι ασθενείς που δεν είχαν επείγουσα ένδειξη για RRT τυχαιοποιήθηκαν είτε να ξεκινήσουν RRT εντός 12 ωρών από την εκπλήρωση των κριτηρίων RIFLE (που αντιστοιχούν στο στάδιο 3 ONB) είτε να καθυστερήσουν την RRT, είτε να εμφανιστεί επείγουσα ένδειξη για RRT είτε για 48 ώρες. Από τους 246 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε πρώιμη RRT, οι 239 (97%) ξεκίνησαν RRT κατά μέσο όρο 7,6 ώρες μετά την εκπλήρωση των κριτηρίων RIFLE ενώ 149 από τους 242 (62%) ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο όψιμο σκέλος ξεκίνησαν RRT μετά από διάμεσο

51,5 ώρες. Η θνησιμότητα ενενήντα ημερών ήταν 58% στο σκέλος πρώιμης έναρξης σε σύγκριση με 54% στο σκέλος καθυστερημένης έναρξης ($p=0,38$). Πρέπει να σημειωθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δοκιμών ELAIN και AKIKI και IDEAL-ICU. Το βασικό κριτήριο εισόδου τόσο για τις δοκιμές AKIKI όσο και για τις δοκιμές IDEAL-ICU (στάδιο 3 ONB) ήταν το κριτήριο για την καθυστερημένη έναρξη της RRT στη δοκιμή ELAIN. Επιπλέον, τόσο στις δοκιμές AKIKI όσο και στις δοκιμές IDEAL-ICU, μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν όλες οι μέθοδοι RRT, ενώ στο ELAIN χρησιμοποιήθηκε μόνο CVVHDF. Σημαντικά, τόσο οι δοκιμές AKIKI όσο και IDEAL-ICU απέκλεισαν ασθενείς με επείγοντα κριτήρια έναρξης RRT, όπως σοβαρή υπερκαλιαιμία ή πνευμονικό οίδημα, ενώ η πλειονότητα των ασθενών στη δοκιμή ELAIN είχαν υπερφόρτωση υγρών ή πνευμονικό οίδημα πριν από την εισαγωγή τους στη μελέτη. Παρόλο που απαιτούνται μελλοντικές κλινικές δοκιμές σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο της RRT, πιστεύεται ότι στην κλινική πράξη, ελλείψει επειγόντων ενδείξεων όπως η ανθεκτική υπερκαλιαιμία ή η σοβαρή υπερφόρτωση όγκου, μια προσέγγιση όψιμης έναρξης RRT είναι μάλλον εύλογη. (Vanmassenhove et al., 2018)

Η CRRT έχει υποστεί σημαντική εξέλιξη με αρκετές βελτιώσεις που επιτρέπουν πιο ευρεία και συνηθισμένη χρήση. Η εξέλιξη της μεθόδου περιλαμβάνει περισταλτική αντλία, εξελιγμένο υλικό και λογισμικό, ενισχυμένη ασφάλεια και συναγερμούς, βελτιωμένη βιοσυμβατότητα και άλλα χαρακτηριστικά της μεμβράνης, πρωτόκολλα αντιπηκτικής αγωγής και βελτιώσεις στη διεπαφή με τον χρήστη. Πράγματι, για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, προτείνεται η χρήση CRRT έναντι επιλογών διαλείπουσας αιμοκάθαρσης (Kellum et al., 2008). Σε σύγκριση με την τυπική διαλείπουσα αιμοκάθαρση (IHD), η CRRT προσφέρει πλεονεκτήματα βελτιωμένης αιμοδυναμικής σταθερότητας, καλύτερης συνολικής κάθαρσης διαλυμένης ουσίας και καλύτερης ισορροπίας υγρών. (Bouchard et al., 2009) Οι μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν επίσης υψηλότερα ποσοστά νεφρικής ανάκαμψης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αρχικά θεραπεία με CRRT σε σύγκριση με τη συμβατική IHD, αν και αυτό το όφελος δεν έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες δοκιμές. Ενώ ο κλινικός ρόλος της CRRT έχει καθιερωθεί, υπάρχει τεράστια ποικιλία στον τρόπο με τον οποίο συνταγογραφείται και παρέχεται η CRRT. Οι κατευθυντήριες γραμμές KDIGO παρέχουν ορισμένες συστάσεις, δηλώνοντας ότι η δόση CRRT θα πρέπει να είναι 20-25 mL/kg/h, και προτείνουν επίσης ότι τα

κιτρικά θα πρέπει να είναι η πρώτη γραμμής μορφή αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, λείπουν συγκεκριμένες συστάσεις για πολλούς άλλους σημαντικούς τομείς, όπως η ακριβής μέθοδος CRRT, οι λεπτομέρειες των πρωτοκόλλων κατά της πήξης, οι πρακτικές συμπλήρωσης ηλεκτρολυτών ή η προσέγγιση στην ισορροπία υγρών. Αυτό αντικατοπτρίζει την έλλειψη ισχυρών τεκμηρίων στα οποία να βασίζονται οι κατευθυντήριες γραμμές, καθώς οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν τις πρακτικές CRRT ήταν σχετικά μικρές ή/και μονοκεντρικές. Επιπλέον, παρά τη φύση υψηλού κινδύνου του πληθυσμού ασθενών, πολύ λίγες μελέτες έχουν εξετάσει μετρήσεις ποιότητας ή/και την ασφάλεια των ασθενών που σχετίζονται με τις πρακτικές CRRT. (Heung et al., 2017)

Διακοπή της CRRT

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για τη διακοπή της CRRT λόγω αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή μετάβασης σε άλλες μεθόδους RRT. Μια αρχική εκδήλωση αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι η αυξημένη παραγωγή ούρων. Στη μελέτη παρατήρησης σχετικά με την έναρξη και τον τερματισμό της υποστηρικτικής θεραπείας (BEST Kidney), μια παραγωγή ούρων > 400 mL/ημέρα χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά ήταν ένας ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχή διακοπή της CRRT. (Uchino et al., 2005) Σε μια μελέτη, όγκος ούρων > 500 mL/d προτάθηκε ως κριτήριο για τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ONB. (Mendu et al., 2017) Ωστόσο, η χρησιμότητα αυτού του κριτηρίου είναι αβέβαιη, καθώς οι θεράποντες κλινικοί ιατροί συνήθως επιμένουν στη συνέχιση της RRT, αναφέροντας τη συνεχιζόμενη υπερφόρτωση όγκου ως τον πιο συνηθισμένο λόγο. Στη μελέτη ATN, η RRT συνεχίστηκε εάν η μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης ήταν < 12 mL/min, διακόπηκε εάν ήταν > 20 mL/min, και αφέθηκε στην κρίση του κλινικού ιατρού εάν η μετρούμενη κάθαρση κρεατινίνης ήταν μεταξύ 12 και 20 mL/min. (VA/NIH 2008) Αν και αυτές οι στρατηγικές μπορούν να συμβάλλουν στη λήψη κλινικών αποφάσεων, δεν υπάρχουν ακριβή κριτήρια για τη διακοπή της RRT. Η μετάβαση ασθενών με βελτιωμένη αιμοδυναμική κατάσταση αλλά επίμονη ONB σε άλλες μεθόδους RRT είναι επίσης ένα ερώτημα. Η μετάβαση από CRRT σε PIRRT ή IHD μπορεί να διευκολύνει την έναρξη της φυσικοθεραπείας και την κινητοποίηση από κλίνης. Γενικά, οι ασθενείς με επίμονη ONB, εξαρτώμενη από RRT πρέπει να περάσουν σε IHD πριν από την έξοδο από τη ΜΕΘ. (Scherer et al., 2021)

4.6 Η νεφρική υποκατάσταση στη ΜΕΘ

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι μια κοινή επιπλοκή σε ασθενείς που εισάγονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο θανάτου ή σοβαρών επιπλοκών και υψηλό επίπεδο χρήσης πόρων. Πολλοί ασθενείς που είναι σοβαρά άρρωστοι υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Περίπου το 5-6% των ασθενών ΜΕΘ θα λάβουν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) και τα ποσοστά νοσοκομειακής θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό προσεγγίζουν ή υπερβαίνουν το 50%. (Hoste et al., 2015, Herrera-Gutierrez et al., 2013) Παρά τη μείζονα κλινική σημασία αυτού του συνδρόμου, δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπεία που να αναστρέφει ή να μειώνει την εγκατεστημένη ONB και η φροντίδα είναι κυρίως υποστηρικτική, συμπεριλαμβανομένης της RRT σε σοβαρές περιπτώσεις. Για τους ασθενείς στη ΜΕΘ, ιδιαίτερα εκείνους με αιμοδυναμική αστάθεια, η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) έχει αναδειχθεί ως η μέθοδος αιμοκάθαρσης εκλογής σε χώρες υψηλού εισοδήματος. (Annigeri et al., 2017)

Ωστόσο, ο κατάλληλος χρόνος για την έναρξη μιας τέτοιας θεραπείας παραμένει ερώτημα. Όταν η οξεία νεφρική βλάβη περιπλέκεται από σοβαρές μεταβολικές διαταραχές (π.χ. οξέωση, υπερκαλιαιμία και ουραιμία) και διαταραχές υγρών που μπορούν να αντιμετωπιστούν με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, υπάρχει γενική συναίνεση ότι πρέπει να ξεκινήσει μια τέτοια θεραπεία. (Tolwani, 2012, Bagshaw et al., 2017) Ωστόσο, όταν η σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη δεν συνοδεύεται από μία από αυτές τις επιπλοκές, τα οφέλη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης δεν είναι σαφή. Η έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης πριν από την εμφάνιση μείζονων επιπλοκών έχει πιθανά πλεονεκτήματα για ασθενείς με σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη. Μια τέτοια θεραπεία μπορεί να αποκαταστήσει και να διατηρήσει την οξεοβασική ισορροπία, να μετριάσει τη συσσώρευση υγρών και να μειώσει την έκθεση στους μεταβολικούς κινδύνους της οξείας νεφρικής βλάβης. Επιπρόσθετα, με δεδομένους τους κινδύνους της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, είναι σημαντικό για τη φροντίδα του ασθενούς να διαπιστωθεί εάν η έγκαιρη έναρξη μπορεί να βελτιώσει την έκβαση. Τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν πρώιμες και όψιμες στρατηγικές για την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, έδειξαν αντιφατικά ευρήματα.

(Zarbock et al., 2016, Wald et al., 2017) Η πολυεθνική, τυχαιοποιημένη μελέτη STARRTAKI για τη σύγκριση της επίδρασης δύο στρατηγικών (πρώιμη έναρξη έναντι τυπικής έναρξης) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη έδειξε ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη που έλαβαν πρώιμης έναρξης θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης δεν είχαν χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου στις 90 ημέρες από εκείνους που έλαβαν την τυπική θεραπεία. Στη μελέτη εντάχθηκαν 168 νοσοκομεία από 15 χώρες. Αυτό το εύρημα απαντά σε ένα μακροχρόνιο κλινικό δίλημμα σχετικά με τη στρατηγική θεραπείας σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη που δεν έχουν εμφανείς επιπλοκές που θα απαιτούσαν την άμεση έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Μελέτες παρατήρησης που χρησιμοποιούν διάφορα βιοχημικά κατώφλια ως ένδειξη για το χρονοδιάγραμμα έναρξης και μια τυχαιοποιημένη δοκιμή ενός κέντρου που περιελάμβανε κυρίως χειρουργικούς ασθενείς πρότειναν ότι η πρώιμη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη θνησιμότητα από την όψιμη θεραπεία. (Bagshaw et al., 2009, Zarbock et al., 2016) Αντίθετα, δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης μιας που αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς με σηπτική καταπληξία, δεν έδειξαν χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου με πρώιμη σε σύγκριση με την όψιμη προσέγγιση για την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. (Gaudry et al., 2016, Barbar et al., 2018)

Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν οξεία νεφρική βλάβη αλλά δεν υπάρχει δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή που σχετίζεται άμεσα με τη νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη των Gaudry et al. (2015), περιελήφθησαν 620 ασθενείς με σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη (σταδίου 3 κατά KDIGO). Απαιτούσαν μηχανικό αερισμό, έγχυση κατεχολαμινών ή και τα δύο και επίσης εμφάνισαν δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή που να σχετίζεται άμεσα με νεφρική ανεπάρκεια. Υποβλήθησαν είτε σε πρώιμη, είτε σε όψιμη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Με την πρώιμη στρατηγική, η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ξεκίνησε αμέσως μετά την τυχαιοποίηση. Με την όψιμη στρατηγική, ξεκίνησε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης εάν πληρούνταν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: σοβαρή υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, πνευμονικό οίδημα, επίπεδο αζώτου ουρίας στο αίμα υψηλότερο από 112 mg/dl ή ολιγουρία για περισσότερες από 72 ώρες μετά την τυχαιοποίηση. Η κύρια

έκβαση ήταν η συνολική επιβίωση την ημέρα 60. Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη θνησιμότητα την ημέρα 60 δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ της πρώιμης και της καθυστερημένης στρατηγικής. Συνέβησαν 150 θάνατοι μεταξύ 311 ασθενών στην ομάδα πρώιμης στρατηγικής και 153 θάνατοι σημειώθηκαν μεταξύ 308 ασθενών στην ομάδα όψιμης στρατηγικής, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. Συνολικά 151 ασθενείς (49%) στην ομάδα όψιμης στρατηγικής δεν έλαβαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Το ποσοστό των αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον καθετήρα ήταν υψηλότερο στην ομάδα πρώιμης στρατηγικής σε σχέση με την ομάδα όψιμης στρατηγικής (10% έναντι 5%, $p=0,03$). Η διούρηση, ένας δείκτης βελτιωμένης νεφρικής λειτουργίας, εμφανίστηκε νωρίτερα στην ομάδα καθυστερημένης στρατηγικής. Οι μετα-αναλύσεις έχουν προτείνει ότι το πλεονέκτημα επιβίωσης σχετίζεται με πρώιμη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ένας σημαντικός ωστόσο περιορισμός τέτοιων μελετών παρατήρησης είναι ότι όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ο χρόνος για την αυτόματη νεφρική αποκατάσταση δεν διερευνήθηκε. Δύο μικρές, μονοκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές έχουν αντιμετωπίσει αυτό το ζήτημα, αλλά δεν έδειξαν διαφορά στη θνησιμότητα. (Bouman et al., 2002, Jamale et al., 2013)

Η CRRT έχει γίνει βασικός πυλώνας στην αντιμετώπιση της ONB σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Σε ασθενείς που δεν έχουν αντικειμενικές ενδείξεις για την επείγουσα έναρξη νεφρικής υποστήριξης, ο βέλτιστος χρόνος της RRT παραμένει αμφιλεγόμενος. Αν και η χρήση συνεχών θεραπειών μπορεί να διευκολύνει τη διαχείριση σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν δείχνουν ότι η χρήση της CRRT οδηγεί σε βελτιωμένη επιβίωση ή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με εναλλακτικές λύσεις όπως η συμβατική IHD και η PIRRT. Μεγάλες, καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει ότι για την πλειονότητα των ασθενών, η αύξηση της κάθαρσης των διαλυμένων ουσιών χρησιμοποιώντας ρυθμούς ροής > 20 έως 25 ml/kg ανά ώρα δεν σχετίζεται με βελτιωμένη έκβαση. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Αν και η CRRT και η PIRRT χρησιμοποιούνται συχνότερα σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στην πράξη. Ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν CRRT (ή PIRRT) σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ με νεφρική ανεπάρκεια ανεξάρτητα από την αιμοδυναμική κατάσταση, ενώ άλλα χρησιμοποιούν IHD, αν και με προσαρμογές στη συνταγογράφηση. Αν και το όφελος από έναν αργό,

συνεχή τρόπο νεφρικής υποστήριξης σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μπορεί να φαίνεται αυτονόητο, οι τυχαιοποιημένες δοκιμές απέτυχαν να δείξουν διαφορές είτε όσον αφορά τη θνησιμότητα είτε την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας συγκρίνοντας τη CRRT είτε με IHD είτε με PIRRT. (Zhang et al., 2015) Πρέπει να αναγνωριστεί, ωστόσο, ότι για την παροχή IHD σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση, όπως παράταση του χρόνου θεραπείας προκειμένου να επιτραπεί πιο σταδιακή υπερδιήθηση, χρήση υψηλότερων συγκεντρώσεων νατρίου του διαλύματος και μειωμένες θερμοκρασίες του διαλύματος. Αν και τα κριτήρια KDIGO για την ONB συνιστούν τη χρήση CRRT για ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς, η ισχύς αυτής της σύστασης είναι χαμηλή. Τα δεδομένα παρατήρησης, ωστόσο, υποδηλώνουν ότι η CRRT είναι πιο αποτελεσματική στην επίτευξη καθαρού αρνητικού ισοζυγίου υγρών από την IHD. Επιπλέον, σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια ή εγκεφαλική βλάβη με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, η CRRT σχετίζεται με καλύτερη διατήρηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης από την IHD. (Bouchard et al., 2009, Davenport et al., 2009)

Ειδικά για τους κίρρωτικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) περιλαμβάνει μια σειρά ζητημάτων που σχετίζονται με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτού του πληθυσμού. Η βραχυπρόθεσμη πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη είναι κακή, με ποσοστό θνησιμότητας υψηλότερο από 65% σε ασθενείς που χρήζουν RRT, εγείροντας ερωτήματα σχετικά με τη ματαιότητα της έναρξής της. Όσον αφορά τη μέθοδο της RRT (συνεχής έναντι διαλείπουσας), δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση, όπως και για την αντιπηκτική αγωγή που απαιτείται για τη βελτίωση της διάρκειας ζωής του κυκλώματος, η οποία και είναι μικρότερη από άλλους πληθυσμούς, παρά τις διαταραχές πήξεως που απαντώνται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, η διαχείριση του όγκου είναι ένα από τα πιο περίπλοκα ζητήματα σε αυτήν την ομάδα ασθενών. (Del Risco-Zevallos et al., 2022)

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης ONB που απαιτεί RRT έχει αυξηθεί κατά περίπου 10% ετησίως. Για ασθενείς που χρειάζονται εντατική υποστήριξη διαφορετικών οργάνων, οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη ή την διακοπή της RRT θα πρέπει να λαμβάνονται σε σχέση και με τις άλλες θεραπείες. Μόλις ληφθεί η απόφαση για να ξεκινήσει η RRT, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό, τυπικά μέσα σε λιγότερο από 3 ώρες. Η επιλογή της μεθόδου RRT εξαρτάται από την ικανότητα/διαθεσιμότητα της τεχνολογίας, τους πιθανούς κινδύνους και τις τρέχουσες ανάγκες του ασθενούς. Η διαλείπουσα και παρατεταμένη διαλείπουσα RRT εφαρμόζονται σε καταστάσεις όπου η αποκατάσταση ή η κινητοποίηση είναι η προτεραιότητα και οι διακυμάνσεις του όγκου μπορούν να γίνουν ανεκτές. Η διαθεσιμότητα των τεχνολογιών καθορίζεται από την επάρκεια του προσωπικού, την εκπαίδευσή του και την εμπειρία του, την εργαστηριακή υποστήριξη και τους οικονομικούς περιορισμούς. Η RRT θα πρέπει να διακόπτεται εάν η νεφρική λειτουργία έχει αποκατασταθεί επαρκώς ή εάν οι γενικοί στόχοι της θεραπείας έχουν αλλάξει. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Πολλαπλές μέθοδοι νεφρικής υποστήριξης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη διαχείριση του βαρέως πάσχοντος ασθενούς με ONB. Αυτές περιλαμβάνουν τις συνεχείς και διαλείπουσες μεθόδους, αλλά και τις παρατεταμένες θεραπείες διαλείπουσας νεφρικής υποκατάστασης (PIRRTs), οι οποίες είναι ένα υβρίδιο CRRT και IHD. Οι συνεχείς θεραπείες παρέχουν πιο σταδιακή απομάκρυνση υγρών και κάθαρση διαλυμένης ουσίας για παρατεταμένους χρόνους θεραπείας (βέλτιστα, 24 ώρες την ημέρα, αλλά συχνά διακόπτονται λόγω εμφάνισης πήξης στο σύστημα ή διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών). Οι διάφορες μορφές PIRRT χαρακτηρίζονται από θεραπείες που έχουν διάρκεια μεταξύ 8 και 16 ωρών, με βραδύτερους ρυθμούς κάθαρσης διαλυμένης ουσίας και υπερδιήθησης από την IHD αλλά πιο γρήγορους από την CRRT. Η PIRRT παρέχεται συνηθέστερα με τη χρήση εξοπλισμού παρόμοιου με αυτόν για την IHD. (Clark & Vijayan 2023)

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η μέση δόση CRRT υψηλής έντασης (>35-40 ml/kg/ώρα) ελαττώνει τη θνησιμότητα ή βελτιώνει τη νεφρική αποκατάσταση σε σύγκριση με την τυπική δόση CRRT (~25-30 ml/kg/ώρα). Ωστόσο, μπορεί κανείς να εξετάσει – αν και παροδικά – προσαρμογές στη δόση της CRRT για

την εξατομίκευση της θεραπείας σύμφωνα με συγκεκριμένους στόχους διαλυτής ουσίας ή ελέγχου όγκου σε ασθενείς με ONB που χρειάζονται CRRT. Η χορηγούμενη δόση CRRT αποτελεί και δείκτη ποιότητας που θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά από αποτελεσματικά συστήματα διασφάλισης ποιότητας κατά την παροχή CRRT στη ΜΕΘ. Η ONB είναι συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) αποτελεί σημαντική πτυχή της οξείας αντιμετώπισης. Η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) χρησιμοποιείται συχνά στη ΜΕΘ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ONB, υπερφόρτωση υγρών και αιμοδυναμική αστάθεια. Ο κύριος στόχος της CRRT είναι η έγκαιρη βελτιστοποίηση του ελέγχου διαλυμένης ουσίας, της οξεοβασικής ισορροπίας και της κατάστασης όγκου. Η συνολική δόση του ρυθμού αποβαλλόμενου όγκου στην CRRT εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά και να προσαρμόζεται αναλόγως αναγκών. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Η ομάδα εργασίας Acute Disease Quality Initiative (ADQI) για την CRRT συνέστησε την έναρξη RRT όταν οι μεταβολικές ανάγκες και οι απαιτήσεις υγρών υπερβαίνουν τη συνολική νεφρική δυνατότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για τον ορισμό της υπερβολικής ζήτησης και της χαμηλής δυνατότητας. (Ostermann et al., 2016) Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι καμία από τις βασικές μελέτες που αξιολογούν ασθενείς με σηπτική καταπληξία δεν έχει θεωρήσει το στάδιο 2 του KDIGO ως ένδειξη για πρώιμη RRT. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί με βεβαιότητα ότι η πρώιμη RRT δεν έχει κανένα όφελος σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το σκεπτικό πίσω από τον πολύ υψηλό ρυθμό ροής (>60 ml/kg/ώρα) βασίστηκε σε περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η απομάκρυνση των φλεγμονωδών μεσολαβητών θα βελτίωνε την ομοιόσταση σε σηπτικούς ασθενείς. Ειδικά για την CRRT σε σηπτική ONB, αρχικά μικρής διάρκειας RCTs πρότειναν ότι ο υψηλός ρυθμός ροής μείωσε τις απαιτήσεις αγγειοσυστολής, βελτιώνοντας έτσι την αιμοδυναμική σταθερότητα. (Boussekey et al., 2008). Τα αρχικά δεδομένα υποδήλωναν όφελος επιβίωσης με σχετικά υψηλότερο ρυθμό ροής (>35 ml/kg/ώρα). Η μελέτη IVOIRE που περιελάμβανε 137 ασθενείς με ONB σε έδαφος σηπτικής καταπληξίας, συνέκρινε ρυθμό 70 ml/kg/ώρα με ρυθμό 35 ml/kg/ώρα. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στις απαιτήσεις αγγειοσυστολής και στην θνησιμότητα 28 ημερών μεταξύ των δύο ομάδων. (Joannes-Boyou, 2013)

Μια ανασκόπηση κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε όφελος σε όρους θνησιμότητας από τη χρήση αιμοδιήθησης υψηλού όγκου (HVHF) σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία σε ONB δευτερογενή σε σηπτική καταπληξία (Borthwick et al., 2017). Η μελέτη VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) και η Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level (RENAL) Replacement συνέκριναν την HVHF με την τυπική θεραπεία. Η μελέτη ATN, που περιελάμβανε 1124 ασθενείς, όρισε την υψηλής έντασης RRT ως IHD ή παρατεταμένη χαμηλής αποδοτικότητας αιμοκάθαρση (SLED) 6 φορές την εβδομάδα σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ή CVVHDF με ρυθμό 35 mL/kg ανά ώρα σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Η τυπική θεραπεία ορίστηκε ως τρεις συνεδρίες θεραπείας IHD την εβδομάδα ή CVVHDF στα 20 mL/kg ανά ώρα, αντίστοιχα. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η θεραπεία υψηλότερης έντασης δεν συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα, βελτιωμένη νεφρική αποκατάσταση ή μειωμένο ποσοστό ανεπάρκειας οργάνων πλην του νεφρού σε σύγκριση με τη λιγότερο εντατική θεραπεία. Έδειξε, επίσης, σημαντικά περισσότερα υποτασικά επεισόδια που απαιτούσαν αγγειοσυσπαστική υποστήριξη και υποφωσφαταιμία στην ομάδα υψηλής έντασης. (Palevsky et al, 2008) Η μελέτη RENAL, μέχρι σήμερα, είναι η πιο ολοκληρωμένη εργασία στο θέμα της δοσολογίας CRRT. Στη μελέτη αυτή, 1508 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε θεραπεία υψηλής έντασης (40 ml/kg/ώρα) ή θεραπεία χαμηλότερης έντασης (25 ml/kg/ώρα). Η μέθοδος CRRT ήταν CVVHDF και στις δύο ομάδες. Η υψηλότερη ένταση της CRRT δεν μείωσε τη θνησιμότητα στις 90 ημέρες και το ποσοστό εξάρτησης από αιμοκάθαρση ούτε βελτίωσε το αιμοδυναμικό προφίλ, αλλά συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά υποφωσφαταιμίας. (Bellomo et al., 2009) Συμπερασματικά, οι υψηλοί ρυθμοί αποβαλλόμενου όγκου δεν επηρεάζουν τη θνησιμότητα, αλλά συνδέονται με μεγαλύτερες διαταραχές ηλεκτρολυτών, νοσηλευτικές απαιτήσεις, διατροφικές απαιτήσεις και δυσκολία διατήρησης των θεραπευτικών δόσεων φαρμάκων. Τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν την εφαρμογή CRRT σε μια ελάχιστη χορηγούμενη δόση 20–25 ml/kg/ώρα. (Khwaja, 2012) Περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες απαιτούνται για να προσδιοριστεί η βέλτιστη δοσολογία CRRT σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία.

Η CRRT σχετίζεται με μικρότερη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (ICP) σε σύγκριση με την IHD και είναι η προτιμώμενη επιλογή σε ηπατική ανεπάρκεια εν αναμονή μεταμόσχευσης και οξεία εγκεφαλική βλάβη, καταστάσεις που

προδιαθέτουν σε εγκεφαλικό οίδημα. Η IHD θεωρείται ως η θεραπεία πρώτης γραμμής σε καταστάσεις που απαιτούν ταχεία διόρθωση ηλεκτρολυτών (υπερκαλιαιμία), επείγουσα αφαίρεση υγρών και δηλητηρίαση. Συνολικά η CRRT και η IHD είναι μέθοδοι που συμπληρώνουν η μια την άλλη και η χρήση τους βασίζεται στην κατάσταση του ασθενούς, στη διαθεσιμότητα νοσηλευτικού προσωπικού, εξοπλισμού και άλλων πόρων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πολλαπλές μέθοδοι στον ίδιο ασθενή. (Adeel Rafi et al., 2019)

Η επιλογή της μεθόδου CRRT (CVVH, CVVHD ή CVVHDF) εξαρτάται μάλλον από τον θεράποντα ιατρό, τις προτιμήσεις και την εμπειρία του και λιγότερο από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Οι ενδείξεις για την έναρξη της CRRT αντιστοιχούν γενικά σε συνολικές ενδείξεις για RRT, συμπεριλαμβανομένης της υπερφόρτωσης όγκου, της σοβαρής μεταβολικής οξέωσης και διαταραχών ηλεκτρολυτών και των εμφανών ουραιμικών συμπτωμάτων. Αν και αυτές οι ενδείξεις είναι καλά τεκμηριωμένες, υπόκεινται σε ευρεία ερμηνεία και δεν θα πρέπει να θεωρούνται απόλυτα αντικειμενικές. Επιπρόσθετα, σε πολλούς ασθενείς, η RRT ξεκινά σε περίπτωση επίμονης ή προοδευτικής ONB, απουσία αυτών των κριτηρίων. Η υπερφόρτωση όγκου στην ONB συμβαίνει λόγω της διαταραχής της ικανότητας του νεφρού να διατηρεί ισορροπία υγρών ενόψει της χορήγησης ενδοφλεβίως υγρών, προϊόντων αίματος ή/και άλλων φαρμάκων που απαιτούνται για την αναζωογόνηση και υποστηρικτική θεραπεία ενός βαρέως πάσχοντος ασθενούς και μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και σε ασθενείς που δεν είναι ολιγουρικοί ή ανουρικοί. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Δεν υπάρχουν προοπτικά δεδομένα που να καθορίζουν συγκεκριμένα κατώφλια για την έναρξη RRT. Η RRT ενδείκνυται γενικά όταν η υπερφόρτωση όγκου υπονομεύει τη λειτουργία των οργάνων και είναι ανθεκτική σε διουρητικούς παράγοντες. Αν και τα δεδομένα παρατήρησης τόσο σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικες πληθυσμούς δείχνουν ισχυρή σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της υπερφόρτωσης όγκου κατά την έναρξη της RRT και του κινδύνου θνησιμότητας, η αιτιότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της υποκείμενης σοβαρότητας της νόσου και της υπερφόρτωσης όγκου και θνησιμότητας, και υπάρχει απουσία προοπτικών δεδομένων που να δείχνουν ότι η έναρξη της εξωσωματικής υπερδιήθησης σε ένα συγκεκριμένο όριο υπερφόρτωσης όγκου μειώνει τη θνησιμότητα. (Sutherland et al., 2010, Vaara et al., 2012)

Στην μετα-ανάλυση των Pan et al., (2021) που περιελάμβανε δέκα RCT με 4753 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ONB σε ΜΕΘ, δεν βρέθηκε συσχέτιση με τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία στις ομάδες πρώιμης και τυπικής χρονικά RRT (log odds-ratio [OR]:- 0,04, 95% [CI]-0,16 έως 0,07, p=0,46), όπως και στην ομάδα χωρίς αιμοκάθαρση (log OR:-0,03, 95% CI-0,14 έως 0,09, p=0,65). Στις αναλύσεις υποομάδας, η ομάδα πρώιμης RRT συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στη χειρουργική ΜΕΘ και για εκείνους που έλαβαν συνεχή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (CRRT). Επιπλέον, οι ασθενείς σε αυτές τις δύο υποομάδες είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να είναι τελικά ελεύθεροι αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, η πρώιμη έναρξη της RRT αύξησε τον κίνδυνο εξάρτησης από αιμοκάθαρση - στις υποομάδες ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μέθοδο άλλη πλην της CRRT και των οποίων η βαθμολογία SOFA ήταν μεγαλύτερη από 11. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με σοβαρή ONB αναμένεται να ωφεληθούν από την πρώιμη έναρξη RRT σχετικά με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία και να είναι τελικά απαλλαγμένοι από αιμοκάθαρση μόνο εάν ήταν ασθενείς σε χειρουργική ΜΕΘ ή εάν υποβλήθηκαν σε θεραπεία CRRT. Οι ερευνητές σημειώνουν ωστόσο ότι όλες οι βιβλιογραφίες που εξετάστηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν εξαιρετικά ετερογενείς και δυνητικά υποκείμενες σε μεροληψία. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Πολλαπλές ηλεκτρολυτικές διαταραχές σχετίζονται με την ONB. Η σοβαρή υπερκαλιαιμία είναι η πιο απειλητική για τη ζωή και απαιτεί έγκαιρη θεραπεία για την πρόληψη της καρδιοτοξικότητας και των αρρυθμιών. Η έναρξη της RRT ενδείκνυται όταν η υπερκαλιαιμία είναι ανθεκτική στην ιατρική θεραπεία ή υποτροπιάζει μετά την αρχική θεραπεία. Αν και δεν μπορούν να υπάρξουν αυστηρά όρια με βάση το επίπεδο καλίου ορού, η RRT αποκλειστικά για τη διαχείριση της υπερκαλιαιμίας είναι σπάνια κατάλληλη όταν το επίπεδο καλίου είναι < 6 mmol/L. Αντίθετα, η RRT είναι γενικά κατάλληλη σε ασθενείς στους οποίους το επίπεδο καλίου παραμένει > 6,5 mmol/L παρά την ιατρική αντιμετώπιση. Αν και η IHD παρέχει ταχύτερη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας και είναι η προτιμώμενη μέθοδος σε αυτήν την περίπτωση, η CRRT παρέχει αποτελεσματικό, αν και πιο αργό, έλεγχο της συγκέντρωσης του καλίου στο πλάσμα. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Η χρήση της RRT για τη διαχείριση εμφανών ουραιμικών συμπτωμάτων, όπως η εγκεφαλοπάθεια και η περικαρδίτιδα, είναι καλά τεκμηριωμένη. Αν και αυτές

είναι σχετικά όψιμες επιπλοκές της ONB, άλλες εκδηλώσεις ουραιμίας, όπως δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, διαταραχή της διατροφής, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις και σήψη, καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα, μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από άλλα αίτια στον βαρέως πάσχοντα ασθενή με δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Είναι πολύ πιο συνηθισμένο, όταν δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για RRT, να ξεκινά προληπτικά ως απόκριση σε επίμονη ή προοδευτική αζωθαιμία πριν από την ανάπτυξη εμφανών ουραιμικών εκδηλώσεων. Ο κατάλληλος χρόνος για μια τέτοια έναρξη παραμένει θέμα συζήτησης. (Meyer & Hostetter., 2007)

Μια ποικιλία τοξινών και φαρμάκων, όπως οι τοξικές αλκοόλες, το λίθιο, το σαλικυλικό, το βαλπροϊκό οξύ και η μετφορμίνη, μπορούν να αποβληθούν με την αιμοκάθαρση και η έγκαιρη χρήση του RRT σε περιπτώσεις τοξίκωσης με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να αποτρέψει σοβαρές επιπλοκές. Η ικανότητα της RRT να απομακρύνει ένα συγκεκριμένο φάρμακο ή τοξίνη από την κυκλοφορία είναι συνάρτηση του μεγέθους του, του όγκου κατανομής του και της πρωτεϊνικής δέσμευσης. Έτσι, η RRT είναι αποτελεσματική για την απομάκρυνση μικρότερων, μη δεσμευμένων σε πρωτεΐνες μορίων με όγκο κατανομής $<1\text{L/kg}$ σωματικού βάρους. Η IHD γενικά προτιμάται έναντι της CRRT σε αυτό το πλαίσιο, ακόμη και σε ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς. Ο ρόλος της RRT στη διαχείριση της υπεραμμωναιμίας είναι αβέβαιος. Με βάση το μοριακό της βάρος, η αμμωνία απομακρύνεται εύκολα. Όπως και με τη θεραπεία της τοξίκωσης, η IHD θα προσφέρει ταχύτερη μείωση των επιπέδων αμμωνίας στο αίμα. Ωστόσο, η υψηλή δόση CRRT έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την οξεία αντιμετώπιση σοβαρής υπεραμμωναιμίας ($> 400\text{ mmol/l}$) σε βρέφη με συγγενείς μεταβολικές διαταραχές. (Hanudel et al., 2014, Patel & Bayliss 2015)

Η προοδευτική μεταβολική οξέωση είναι μια αναπόφευκτη συνέπεια της νεφρικής ανεπάρκειας, που αναπτύσσεται λόγω της μειωμένης νεφρικής απέκκρισης οξέος. Σε ασθενείς στους οποίους η σοβαρή οξέωση είναι ανθεκτική στην ιατρική αντιμετώπιση, όπως ο ασθενής με υπερφόρτωση όγκου που δεν μπορεί να ανεχθεί τη χορήγηση αλκαλίων, η διαλείπουσα ή η συνεχής RRT είναι αποτελεσματικές. Τα κοινά προτεινόμενα όρια για την έναρξη της RRT περιλαμβάνουν $\text{pH} < 7,1$ έως $7,2$ ή επίπεδο διττανθρακικών ορού < 12 έως 15 mmol/L . Η πρωιμότερη έναρξη της RRT μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη που λαμβάνουν

προστατευτικό αερισμό των πνευμόνων, καθώς μπορεί να προκύψει σοβαρή οξυαιμία από το συνδυασμό μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης. Αν και η RRT αυξάνει την κάθαρση του γαλακτικού, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία ότι η έναρξη της RRT για την αύξηση της κάθαρσης του γαλακτικού αλλάζει τα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση που δεν σχετίζεται με τοξικότητα φαρμάκου (π.χ. μετορμίνη). (Cerdea et al, 2012, Tandukar & Palevsky, 2019)

Οι κατευθυντήριες γραμμές των KDIGO (2012) προτείνουν τη χρήση CRRT, αντί της τυπικής διαλείπουσας RRT, για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Τα KDIGO προτείνουν επίσης τη χρήση CRRT, αντί για διαλείπουσα RRT, για ασθενείς με ONB, με οξεία εγκεφαλική βλάβη ή άλλες αιτίες αυξημένης ICP ή γενικευμένου εγκεφαλικού οιδήματος. Θεωρητικά η CRRT προσφέρει βραδύτερη απομάκρυνση υγρών από την IHD, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα και καλύτερο έλεγχο της ισορροπίας των υγρών, βραδύτερο έλεγχο της συγκέντρωσης της διαλυμένης ουσίας, αποφυγή μεγάλων διακυμάνσεων του όγκου και μεγαλύτερη ευελιξία (επιτρέποντας την προσαρμογή της θεραπείας στις ανάγκες του ασθενούς ανά πάσα στιγμή). Τα μειονεκτήματα περιλαμβάνουν την ανάγκη ακινητοποίησης, τη μεγαλύτερη ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή, τον κίνδυνο υποθερμίας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, υψηλότερο κόστος. Οι συνεχείς τύποι RRT συνιστώνται σε καταστάσεις όπου οι μεταβολές στην ισορροπία υγρών και οι μεταβολικές διακυμάνσεις είναι ανεπαρκώς ανεκτές. Οι διαλείποντες και παρατεταμένοι διαλείποντες τύποι RRT έχουν ρόλο σε καταστάσεις όπου η αποκατάσταση ή η κινητοποίηση είναι η προτεραιότητα και οι διακυμάνσεις του όγκου μπορούν να γίνουν ανεκτές. (Tandukar & Palevsky, 2019)

Η παρατεταμένη αιμοκάθαρση χαμηλής απόδοσης (SLED) έχει προταθεί ως εναλλακτική λύση σε άλλες μορφές RRT και χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα παγκοσμίως για υλικοτεχνικούς λόγους. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα, η τεχνογνωσία και το υψηλό κόστος περιορίζουν την εφαρμογή της CRRT στις αναπτυσσόμενες χώρες (Annigeri et al., 2017). Η μελέτη του Schwenger (2012) περιελάμβανε 232 ασθενείς τυχαιοποιημένους είτε σε SLED είτε σε CRRT, η οποία δεν έδειξε καμία διαφορά στη θνησιμότητα 90 ημερών, στη MEΘ ή στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Ομοίως, οι Kitchlu et al., (2015) σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έδειξαν καμία διαφορά στη θνησιμότητα των 30 ημερών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με CRRT είτε με SLEDD. Συνολικά 1.564

ασθενείς από 18 μελέτες συμπεριλήφθηκαν σε μια συστηματική ανασκόπηση που διεξήχθη από τους Kovacs et al., το 2017. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην νεφρική αποκατάσταση ή στο χρόνο που απαιτήθηκε μέχρι την επίτευξή της.

5.1 Μελλοντικές προοπτικές -προτάσεις

Πολλές θεραπευτικές επιλογές και νέες συσκευές είναι διαθέσιμες σήμερα και αντιπροσωπεύουν ευκαιρίες για περαιτέρω έρευνα. Ομοίως, καινοτόμες ερευνητικές μεθοδολογίες, που εφαρμόζονται στη νεφρολογία εντατικής θεραπείας θα εγγυηθούν πιο ακριβή αποτελέσματα στο μέλλον, ειδικά όσον αφορά στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση του βαρέως πάσχοντος με ONB που υποβάλλεται σε εξωσωματικές θεραπείες. Η τροποποίηση της επιφάνειας των βιοϋλικών και της μεμβράνης θα οδηγήσει αναμφίβολα σε βελτιωμένη φροντίδα χάρη στην καλύτερη βιοσυμβατότητα και τη λιγότερη θρομβογένεση, καθιστώντας πιθανώς δυνατή τη θεραπεία ακόμα και χωρίς αντιπηκτική αγωγή. Αναμένεται να αναπτυχθούν ενοποιημένες πλατφόρμες ικανές να πραγματοποιούν οποιαδήποτε εξωσωματική θεραπεία, από την υπερδιήθηση έως την εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη. Οι ηλεκτρονικοί αισθητήρες θα βοηθήσουν περαιτέρω σε μια εξαιρετικά ανεκτή εξωσωματική κυκλοφορία, στον έλεγχο του όγκου του αίματος και των διακυμάνσεων της θερμικής ισορροπίας καθώς και στη βελτιστοποίηση της κατάστασης υγρών και της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς. Οι χημικοί αισθητήρες για την οξεοβασική ισορροπία και τους ηλεκτρολύτες μπορεί να παράσχουν τη βάση για συνεχείς προσαρμογές της σύνθεσης του διαλύματος αιμοκάθαρσης και του υγρού υποκατάστασης. Είναι πιθανό ότι στο μέλλον θα υπάρξει η δυνατότητα μικροσκοπικές, φορητές και πιθανώς εμφυτεύσιμες συσκευές να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση και τη θεραπεία του βαρέως πάσχοντος ασθενή που χρειάζεται αιμοκάθαρση στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Θέματα που σχετίζονται με την κλινική και ηθική καταλληλότητα της έναρξης ή της συνέχισης της RRT εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ONB. Οι συζητήσεις για την έναρξη και τη διακοπή της θεραπείας με ασθενείς και/ή την οικογένειά τους θα πρέπει να πλαισιώνονται υπό το φως της συνολικής πρόγνωσης και των στόχων της περίθαλψης και πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλες θεραπείες διατήρησης της ζωής εκτός από την RRT.

Η υψηλή θνησιμότητα της ONB στο πλαίσιο της υποκείμενης νόσου και οι περίπλοκες και συναισθηματικά φορτισμένες πτυχές των αποφάσεων που σχετίζονται με την έναρξη ή τη διακοπή της νεφρικής υποστήριξης υποδηλώνουν ότι η έγκαιρη παρέμβαση και η συστηματική παρακολούθηση των νοσηλευτικών υπηρεσιών είναι σημαντική.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Ξενόγλωσσες

Adeel Rafi Ahmed, Ayanfeoluwa Obilana, David Lappin (2019).Renal Replacement Therapy in the Critical Care Setting", *Critical Care Research and Practice*, vol. 2019, Article ID 6948710, 11 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6948710>

Akhoundi, A., Singh, B., Vela, M., Chaudhary, S., Monaghan, M., Wilson, G. A., Dillon, J. J., Cartin-Ceba, R., Lieske, J. C., Gajic, O., & Kashani, K. (2015). Incidence of Adverse Events during Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood purification*, 39(4), 333–339. <https://doi.org/10.1159/000380903>

Annigeri, R. A., Ostermann, M., Tolwani, A., Vazquez-Rangel, A., Ponce, D., Bagga, A., Chakravarthi, R., & Mehta, R. L. (2017). Renal Support for Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney International Reports*, 2(4), 559–578. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.04.006>

Ansari N. (2011). Peritoneal dialysis in renal replacement therapy for patients with acute kidney injury. *International journal of nephrology*, 2011, 739794. <https://doi.org/10.4061/2011/739794>

Augustine, J. J., Sandy, D., Seifert, T. H., & Paganini, E. P. (2004). A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 44(6), 1000–1007. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.022>

Bagshaw, S. M., Darmon, M., Ostermann, M., Finkelstein, F. O., Wald, R., Tolwani, A. J., Goldstein, S. L., Gattas, D. J., Uchino, S., Hoste, E. A., & Gaudry, S. (2017). Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive care medicine*, 43(6), 841–854. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4762-8>

Bagshaw, S. M., Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Oudemans-van Straaten, H. M., Ronco, C., Kellum, J. A., & Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators (2009). Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in

critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of critical care*, 24(1), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2007.12.017>

Barbar, S. D., Clere-Jehl, R., Bourredjem, A., Hernu, R., Montini, F., Bruyère, R., Lebert, C., Bohé, J., Badie, J., Eraldi, J. P., Rigaud, J. P., Levy, B., Siami, S., Louis, G., Bouadma, L., Constantin, J. M., Mercier, E., Klouche, K., du Cheyron, D., Piton, G., ... IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network (2018). Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *The New England journal of medicine*, 379(15), 1431–1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803213>

Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012;2:1303-53

Borthwick, E. M., Hill, C. J., Rabindranath, K. S., Maxwell, A. P., McAuley, D. F., & Blackwood, B. (2017). High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD008075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008075.pub3>

Bouchard, J., Soroko, S. B., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., Mehta, R. L., & Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group (2009). Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international*, 76(4), 422–427. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.159>

Bouman, C. S., Oudemans-Van Straaten, H. M., Tijssen, J. G., Zandstra, D. F., & Kesecioglu, J. (2002). Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Critical care medicine*, 30(10), 2205–2211. <https://doi.org/10.1097/00003246-200210000-00005>

Boussekey, N., Chiche, A., Faure, K., Devos, P., Guery, B., d'Escrivan, T., Georges, H., & Leroy, O. (2008). A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive care medicine*, 34(9), 1646–1653. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1127-3>

Bywaters, E. G., & Beall, D. (1941). Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *British medical journal*, 1(4185), 427–432. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4185.427>

- Caires, R. A., Abdulkader, R. C. R. M., Costa E Silva, V. T., Ferreira, G. S., Burdmann, E. A., Yu, L., & Macedo, E. (2016). Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). *Journal of nephrology*, 29(3), 401–409. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0224-y>
- Case, J., Khan, S., Khalid, R., & Khan, A. (2013). Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical care research and practice*, 2013, 479730. <https://doi.org/10.1155/2013/479730>
- Cerdá, J., Lameire, N., Eggers, P., Pannu, N., Uchino, S., Wang, H., Bagga, A., & Levin, A. (2008). Epidemiology of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(3), 881–886. <https://doi.org/10.2215/CJN.04961107>
- Cerdá, J., Tolwani, A. J., & Warnock, D. G. (2012). Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. *Kidney international*, 82(1), 9–18. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.243>
- Clark, E. G., & Vijayan, A. (2023). How I prescribe prolonged intermittent renal replacement therapy. *Critical care (London, England)*, 27(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04389-7>
- Culley, C. M., Bernardo, J. F., Gross, P. R., Guttendorf, S., Whiteman, K. A., Kowiatek, J. G., & Skledar, S. J. (2006). Implementing a standardized safety procedure for continuous renal replacement therapy solutions. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 63(8), 756–763. <https://doi.org/10.2146/ajhp050402>
- Davenport, A.(2009) Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial.*,22(2),165-168.
- Del Risco-Zevallos, J., Andújar, A. M., Piñeiro, G., Reverter, E., Toapanta, N. D., Sanz, M., Blasco, M., Fernández, J., & Poch, E. (2022). Management of acute renal replacement therapy in critically ill cirrhotic patients. *Clinical kidney journal*, 15(6), 1060–1070. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac025>

Ebo, D. G., Bosmans, J. L., Couttenye, M. M., & Stevens, W. J. (2006). Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy*, 61(2), 211–220. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00982.x>

Fathima N, Kashif T, Janapala R, et al. (September 03, 2019) Single-best Choice Between Intermittent Versus Continuous Renal Replacement Therapy: A Review. *Cureus* 11(9): e5558. doi:10.7759/cureus.5558

Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Chevrel, G., Lerolle, N., Carpentier, D., de Prost, N., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Nseir, S., Megarbane, B., Thirion, M., Forel, J. M., Maizel, J., Yonis, H., ... AKIKI Study Group (2016). Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England journal of medicine*, 375(2), 122–133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1603017>

Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Tubach, F., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Lerolle, N., Chevrel, G., Carpentier, D., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Thirion, M., Markowicz, P., Thomas, G., Dellamonica, J., Richecoeur, J., Darmon, M., ... Dreyfuss, D. (2015). Comparison of two strategies for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit: study protocol for a randomized controlled trial (AKIKI). *Trials*, 16, 170. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0718-x>

Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Verney, C., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Chevrel, G., Lerolle, N., Carpentier, D., de Prost, N., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Nseir, S., Megarbane, B., Thirion, M., Forel, J. M., Maizel, J., ... Dreyfuss, D. (2018). Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(1), 58–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1255OC>

Hanudel, M., Avasare, S., Tsai, E., Yadin, O., & Zaritsky, J. (2014). A biphasic dialytic strategy for the treatment of neonatal hyperammonemia. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 29(2), 315–320. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2638-x>

Hawkes N. (2013). Acute kidney injury is a more important safety issue than MRSA, says NICE. *BMJ (Clinical research ed.)*, 347, f5302. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5302>

Herrera-Gutiérrez, M. E., Seller-Pérez, G., Sánchez-Izquierdo-Riera, J. A., Maynar-Moliner, J., & COFRADE investigators group (2013). Prevalence of acute kidney injury in intensive care units: the "CORte de prevalencia de disFunción RenAl y DEpuración en críticos" point-prevalence multicenter study. *Journal of critical care*, 28(5), 687–694. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.05.019>

Heung, M., Bagshaw, S. M., House, A. A., Juncos, L. A., Piazza, R., & Goldstein, S. L. (2017). CRRTnet: a prospective, multi-national, observational study of continuous renal replacement therapy practices. *BMC nephrology*, 18(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0650-2>

Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D., Govil, D., Honoré, P. M., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Korhonen, A. M., Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., Uchino, S., ... Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*, 41(8), 1411–1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>

Infante, B., Franzin, R., Madio, D., Calvaruso, M., Maiorano, A., Sangregorio, F., Netti, G. S., Ranieri, E., Gesualdo, L., Castellano, G., & Stallone, G. (2020). Molecular Mechanisms of AKI in the Elderly: From Animal Models to Therapeutic Intervention. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2574. <https://doi.org/10.3390/jcm9082574>

Jamale, T. E., Hase, N. K., Kulkarni, M., Pradeep, K. J., Keskar, V., Jawale, S., & Mahajan, D. (2013). Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 62(6), 1116–1121. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.012>

Joannes-Boyau, O., Honoré, P. M., Perez, P., Bagshaw, S. M., Grand, H., Canivet, J. L., Dewitte, A., Flamens, C., Pujol, W., Grandoulier, A. S., Fleureau, C., Jacobs, R., Broux, C., Floch, H., Branchard, O., Franck, S., Rozé, H., Collin, V., Boer, W., Calderon, J., ... Ouattara, A. (2013). High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, 39(9), 1535–1546. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>

Joannidis, M., Kountchev, J., Rauchenzauner, M., Schusterschitz, N., Ulmer, H., Mayr, A., & Bellmann, R. (2007). Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive care medicine*, 33(9), 1571–1579. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0719-7>

Karvellas, C. J., Farhat, M. R., Sajjad, I., Mogensen, S. S., Leung, A. A., Wald, R., & Bagshaw, S. M. (2011). A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 15(1), R72. <https://doi.org/10.1186/cc10061>

Kellum, J. A., Mehta, R. L., Levin, A., Molitoris, B. A., Warnock, D. G., Shah, S. V., Joannidis, M., Ronco, C., & Acute Kidney Injury Network (AKIN) (2008). Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(3), 887–894. <https://doi.org/10.2215/CJN.04891107>

Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Bihorac, A., Hoste, E. A., & Chawla, L. S. (2017). Recovery after Acute Kidney Injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(6), 784–791. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0799OC>

Khwaja A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 120(4), c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2012(suppl):1-138.

Kitchlu, A., Adhikari, N., Burns, K. E., Friedrich, J. O., Garg, A. X., Klein, D., Richardson, R. M., & Wald, R. (2015). Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC nephrology*, 16, 127. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0123-4>

Kovacs, B., Sullivan, K. J., Hiremath, S., & Patel, R. V. (2017). Effect of sustained low efficient dialysis versus continuous renal replacement therapy on renal recovery after acute kidney injury in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 22(5), 343–353. <https://doi.org/10.1111/nep.13009>

Lameire, N. H., Bagga, A., Cruz, D., De Maeseneer, J., Endre, Z., Kellum, J. A., Liu, K. D., Mehta, R. L., Pannu, N., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2013). Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet (London, England)*, 382(9887), 170–179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60647-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60647-9)

Lombardi, R., Ferreiro, A., Claure-Del Granado, R., Burdmann, E. A., Rosa-Diez, G., Yu, L., Younes-Ibrahim, M., Carlino, C., Chávez-Iñiguez, J. S., Pereira, M. B., Varela, C. F., Zamoner, W., Janiques, D., Lecueder, S., Cerrón-Millán, V., Cueto-Manzano, A., & EPILAT-ITA Study Group (2019). EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *PloS one*, 14(11), e0224655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224655>

Lopes, J. A., Jorge, S., Resina, C., Santos, C., Pereira, A., Neves, J., Antunes, F., & Prata, M. M. (2009). Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 13(2), 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.05.1231>

Macedo, E., & Mehta, R. L. (2016). Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 68(4), 645–657. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.427>

Makris, K., & Spanou, L. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical biochemist. Reviews*, 37(2), 85–98.

Manns, M., Sigler, M. H., & Teehan, B. P. (1997). Intradialytic renal haemodynamics--potential consequences for the management of the patient with acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 12(5), 870–872. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.5.870>

McClave, S. A., Taylor, B. E., Martindale, R. G., Warren, M. M., Johnson, D. R., Braunschweig, C., McCarthy, M. S., Davanos, E., Rice, T. W., Cresci, G. A., Gervasio, J. M., Sacks, G. S., Roberts, P. R., Compher, C., Society of Critical Care Medicine, & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (2016). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

(A.S.P.E.N.). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 40(2), 159–211. <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>

Mendu, M. L., Ciociolo, G. R., Jr, McLaughlin, S. R., Graham, D. A., Ghazinouri, R., Parmar, S., Grossier, A., Rosen, R., Laskowski, K. R., Riella, L. V., Robinson, E. S., Charytan, D. M., Bonventre, J. V., Greenberg, J. O., & Waikar, S. S. (2017). A Decision-Making Algorithm for Initiation and Discontinuation of RRT in Severe AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(2), 228–236. <https://doi.org/10.2215/CJN.07170716>

Meyer, T. W., & Hostetter, T. H. (2007). Uremia. *The New England journal of medicine*, 357(13), 1316–1325. <https://doi.org/10.1056/NEJMr071313>

O'Reilly, P., & Tolwani, A. (2005). Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Critical care clinics*, 21(2), 367–378. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.01.004>

Orieux, A., Prezelin-Reydit, M., Prevel, R., Combe, C., Gruson, D., Boyer, A., & Rubin, S. (2023). Clinical trajectories and impact of acute kidney disease after acute kidney injury in the intensive care unit: a 5-year single-centre cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 38(1), 167–176. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac054>

Ostermann, M., Joannidis, M., Pani, A., Floris, M., De Rosa, S., Kellum, J. A., Ronco, C., & 17th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Consensus Group (2016). Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood purification*, 42(3), 224–237. <https://doi.org/10.1159/000448506>

Pan, H. C., Chen, Y. Y., Tsai, I. J., Shiao, C. C., Huang, T. M., Chan, C. K., Liao, H. W., Lai, T. S., Chueh, Y., Wu, V. C., & Chen, Y. M. (2021). Accelerated versus standard initiation of renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of RCT studies. *Critical care (London, England)*, 25(1), 5.

Patel, N., & Bayliss, G. P. (2015). Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. *Advanced drug delivery reviews*, 90, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.017>

Piroddi, M., Pilolli, F., Aritomi, M., & Galli, F. (2012). Vitamin E as a functional and biocompatibility modifier of synthetic hemodialyzer membranes: an overview of the literature on vitamin E-modified hemodialyzer membranes. *American journal of nephrology*, 35(6), 559–572. <https://doi.org/10.1159/000338807>

Rahman, M., Shad, F., & Smith, M. C. (2012). Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *American family physician*, 86(7), 631–639.

RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo, R., Cass, A., Cole, L., Finfer, S., Gallagher, M., Lo, S., McArthur, C., McGuinness, S., Myburgh, J., Norton, R., Scheinkestel, C., & Su, S. (2009). Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*, 361(17), 1627–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902413>

Ricci, Z., Cruz, D., & Ronco, C. (2008). The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international*, 73(5), 538–546. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002743>

Scherer, P. F., Iizuka, I. J., Ammirati, A. L., Doherty, M. P., Matsui, T. N., Dos Santos, B. F. C., Monte, J. C. M., Batista, M. C., Pereira, V. G., Dos Santos, O. F. P., & Durão, M. S. (2021). Intermittent hemodiafiltration as a down-step transition therapy in patients with acute kidney injury admitted to intensive care unit who initially underwent continuous venovenous hemodiafiltration. *The International journal of artificial organs*, 44(4), 223–228. <https://doi.org/10.1177/0391398820952801>

Schiffl, H., Lang, S. M., & Fischer, R. (2002). Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *The New England journal of medicine*, 346(5), 305–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010877>

Schneider, A. G., & Bagshaw, S. M. (2014). Renal recovery after acute kidney injury: choice of initial renal replacement therapy modality still matters. *Critical care (London, England)*, 18(3), 154. <https://doi.org/10.1186/cc13936>

Schwenger, V., Weigand, M. A., Hoffmann, O., Dikow, R., Kihm, L. P., Seckinger, J., Miftari, N., Schaier, M., Hofer, S., Haar, C., Nawroth, P. P., Zeier, M., Martin, E., & Morath, C. (2012). Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the RENal Replacement Therapy Study in Intensive

Care Unit Patients. *Critical care (London, England)*, 16(4), R140.
<https://doi.org/10.1186/cc11445>

Sutherland, S. M., Zappitelli, M., Alexander, S. R., Chua, A. N., Brophy, P. D., Bunchman, T. E., Hackbarth, R., Somers, M. J., Baum, M., Symons, J. M., Flores, F. X., Benfield, M., Askenazi, D., Chand, D., Fortenberry, J. D., Mahan, J. D., McBryde, K., Blowey, D., & Goldstein, S. L. (2010). Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 55(2), 316–325. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.048>

Tandukar, S., & Palevsky, P. M. (2019). Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest*, 155(3), 626–638. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.004>

The National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, 2009)
<https://www.ncepod.org.uk/2009aki.html,22/5/23>

Tögel, F., & Westenfelder, C. (2014). Recent advances in the understanding of acute kidney injury. *F1000prime reports*, 6, 83. <https://doi.org/10.12703/P6-83>

Tolwani A. (2012). Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *The New England journal of medicine*, 367(26), 2505–2514. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1206045>

Turgut, F., Awad, A. S., & Abdel-Rahman, E. M. (2023). Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1), 375. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12010375>

Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Ronco, C., & Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators (2005). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 294(7), 813–818. <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>

Uehlinger, D. E., Jakob, S. M., Ferrari, P., Eichelberger, M., Huynh-Do, U., Marti, H. P., Mohaupt, M. G., Vogt, B., Rothen, H. U., Regli, B., Takala, J., & Frey, F. J. (2005).

Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 20(8), 1630–1637. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh880>

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky, P. M., Zhang, J. H., O'Connor, T. Z., Chertow, G. M., Crowley, S. T., Choudhury, D., Finkel, K., Kellum, J. A., Paganini, E., Schein, R. M., Smith, M. W., Swanson, K. M., Thompson, B. T., Vijayan, A., Watnick, S., Star, R. A., & Peduzzi, P. (2008). Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England journal of medicine*, 359(1), 7–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802639>

Vaara, S. T., Korhonen, A. M., Kaukonen, K. M., Nisula, S., Inkinen, O., Hoppu, S., Laurila, J. J., Mildh, L., Reinikainen, M., Lund, V., Parviainen, I., Pettilä, V., & FINNAKI Study Group (2012). Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical care (London, England)*, 16(5), R197. <https://doi.org/10.1186/cc11682>

Vanmassenhove J, Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. Haste makes waste-Should current guideline recommendations for initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury be changed? *Semin Dial*. 2018;31(3):204-208.

Waikar, S. S., Betensky, R. A., Emerson, S. C., & Bonventre, J. V. (2012). Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 23(1), 13–21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111124>

Wald, R., Adhikari, N. K., Smith, O. M., Weir, M. A., Pope, K., Cohen, A., Thorpe, K., McIntyre, L., Lamontagne, F., Soth, M., Herridge, M., Lapinsky, S., Clark, E., Garg, A. X., Hiremath, S., Klein, D., Mazer, C. D., Richardson, R. M., Wilcox, M. E., Friedrich, J. O., ... Canadian Critical Care Trials Group (2015). Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney international*, 88(4), 897–904. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.184>

Wald, R., Gallagher, M., & Bagshaw, S. M. (2017). Shedding New Light on an Old Dilemma: Two Trials Examining the Timing of Renal Replacement Therapy Initiation in Acute Kidney Injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 69(1), 14–17. <https://doi.org/10.1053>

Wang, A. Y., & Bellomo, R. (2018). Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy?. *Current opinion in critical care*, 24(6), 437–442. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000541>

Wu, V. C., Huang, T. M., Lai, C. F., Shiao, C. C., Lin, Y. F., Chu, T. S., Wu, P. C., Chao, C. T., Wang, J. Y., Kao, T. W., Young, G. H., Tsai, P. R., Tsai, H. B., Wang, C. L., Wu, M. S., Chiang, W. C., Tsai, I. J., Hu, F. C., Lin, S. L., Chen, Y. M., ... Wu, K. D. (2011). Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney international*, 80(11), 1222–1230. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.259>

Xu, J. R., Zhu, J. M., Jiang, J., Ding, X. Q., Fang, Y., Shen, B., Liu, Z. H., Zou, J. Z., Liu, L., Wang, C. S., Ronco, C., Liu, H., & Teng, J. (2015). Risk Factors for Long-Term Mortality and Progressive Chronic Kidney Disease Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Medicine*, 94(45), e2025. <https://doi.org/10.1097>

Zarbock, A., Kellum, J. A., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Pavenstädt, H., Boanta, A., Gerß, J., & Meersch, M. (2016). Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(20), 2190–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5828>

Zhang, L., Yang, J., Eastwood, G. M., Zhu, G., Tanaka, A., & Bellomo, R. (2015). Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 66(2), 322–330. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.328>

Ελληνικές

Μαυροματίδης Κ. Οξεία Νεφρική Βλάβη. Εκδ. Ροτόντα, Θεσσαλονίκη 2011.