



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
« Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στη
Νεφρολογική Φροντίδα»**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“Οξεία Νεφρική Βλάβη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας”

Κωνσταντίνα Χατζηδημητρίου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Θεόδωρος Ελευθεριάδης, Αναπληρωτής καθηγητής Νεφρολογίας, Επιβλέπων
Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Νεφρολογίας–Παθολογίας
Βασίλειος Λιακόπουλος, Αναπληρωτής καθηγητής Νεφρολογίας

Λάρισα, Μάιος 2020

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.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας η οποία δύναται να οδηγήσει στην ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα μεταξύ των ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Έχει παρατηρηθεί ότι ακόμη και ήπιες μορφές οξείας νεφρικής βλάβης έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Ο πρόσφατα χρησιμοποιούμενος όρος «οξεία νεφρική βλάβη» έχει αντικαταστήσει τον παλαιότερο όρο «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» ώστε να περιλαμβάνει όλο το εύρος των πιθανών διαταραχών, από τις υποκλινικές εκδηλώσεις μέχρι την απαίτηση για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Για την αποφυγή της σύγχυσης και της ασυμφωνίας κατά τον ορισμό της νεφρικής βλάβης έχουν καθιερωθεί τα κριτήρια RIFLE, AKIN και KDIGO με βάση τη συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό και τη διούρηση. Η πληθώρα των αιτιών που ευθύνονται για την ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης έχουν ταξινομηθεί στα προνεφρικά, νεφρικά και μετανεφρικά αίτια. Επιπλέον, εκδηλώνεται ενδιαφέρον για την ευρεία χρήση νέων βιοδεικτών με στόχο την πρόωπη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης καθώς οι συμβατικοί δείκτες (ουρία και κρεατινίνη) παρουσιάζουν σημαντικά μειονεκτήματα.

Η πρόληψη της ONB είναι καίριας σημασίας και επιτυγχάνεται με ποικίλους τρόπους, όπως μέσω επαρκούς χορήγησης υγρών, χρήσης αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών που στοχεύουν στη ρύθμιση του ενδαγγειακού όγκου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ONB βασίζεται κυρίως στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) που περιλαμβάνει συνεχείς και διαλείπουσες θεραπείες. Κάθε θεραπεία παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και η επιλογή της ιδανικής θεραπείας βασίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς καθώς και στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Τα επεισόδια οξείας νεφρικής βλάβης ενέχουν τον κίνδυνο μακροπρόθεσμων δυσμενών επιπτώσεων όπως είναι η ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής βλάβης, η νεφρική νόσος τελικού σταδίου ακόμη και ο θάνατος επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών που επιβιώνουν έπειτα από την ONB.

Λέξεις – κλειδιά: Οξεία νεφρική βλάβη, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, RIFLE, AKIN, KDIGO

ABSTRACT

Kidney function disorder, which can lead to the development of acute kidney injury (AKI), is more common among patients in the intensive care unit (ICU) than in comparison to the general population. It has been observed that even mild forms of acute kidney injury have been associated with increased morbidity and mortality in patients. The recently used term "acute kidney injury" has replaced the older term "acute renal failure" to cover the full range of possible disorders, from subclinical events to the requirement of renal replacement therapy. To avoid confusion and discrepancy in the definition of acute kidney injury, the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria have been established based on the serum creatinine concentration and diuresis. The plethora of causes responsible for the development of acute kidney injury have been classified as pre-renal, renal and post-renal causes. In addition, there is interest in the widespread use of new biomarkers aimed at early diagnosis of acute kidney injury as conventional markers (urea and creatinine) are shown to have significant disadvantages. Prevention of AKI is of crucial importance and is achieved in a variety of ways, such as through adequate fluid intake, use of vasoconstricting and vasodilating substances aimed to the regulation of endovascular volume.

The treatment of AKI is mainly based on renal replacement therapy (RRT) which involves continuous and intermittent treatments. Each treatment has advantages and disadvantages and the choice of the ideal treatment is based on the clinical characteristics of each patient as well as the judgment of the treating physician. Acute kidney injury episodes involve the risk of long-term adverse effects such as the development of chronic kidney disease, end-stage kidney disease and even death affecting the quality of life of patients surviving after AKI.

Word – keys: acute kidney injury, intensive care unit, RIFLE, AKIN, KDIGO

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όσους με βοήθησαν στην διεκπεραίωση αυτού του ακαδημαϊκού μου στόχου.

Οφείλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου κο Θεόδωρο Ελευθεριάδη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του. Τον ευχαριστώ επίσης για την άμεση ανταπόκρισή του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με στηρίζει και με εμπνέει πάντα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	iii
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2: Ορισμός – Σταδιοποίηση.....	2
2.1. Σταδιοποίηση ONB κατά RIFLE.....	2
2.2. Σταδιοποίηση ONB κατά AKIN.....	4
2.3. Σταδιοποίηση ONB κατά KDIGO.....	6
2.4. Σύγκριση κριτηρίων RIFLE, AKIN, KDIGO.....	7
Κεφάλαιο 3: Επιδημιολογία.....	7
3.1. Επιδημιολογία ONB στην κοινότητα.....	8
3.2. Επιδημιολογία ONB στη ΜΕΘ.....	8
3.3 Παράγοντες κινδύνου.....	9
Κεφάλαιο 4: Ανατομία νεφρού.....	10
Κεφάλαιο 5: Φυσιολογία νεφρού.....	11
5.1. Ορμονική ρύθμιση.....	12
Κεφάλαιο 6: Αίτια ONB.....	13
6.1. Προνεφρικά αίτια.....	13
6.2. Νεφρικά αίτια.....	15
6.3. Μετανεφρικά αίτια.....	15
Κεφάλαιο 7: Αιτιολογία ONB στη ΜΕΘ.....	16
7.1. Ισχαιμία- Επαναιμάτωση.....	16
7.2. Σηψαιμία.....	17
7.3. Ραβδομύλυση.....	18
7.4. Ηπατονεφρικό σύνδρομο.....	19
7.5. Αιματοουρία.....	19
7.6. Νεφροτοξικά φάρμακα.....	20
7.7. Φαρμακοκινητικές αλλαγές στη ΜΕΘ.....	21
7.8. Καρδιακή ανεπάρκεια.....	21
7.9. Οξεία σοληναριακή βλάβη.....	21

7.10. Ηπατική ανεπάρκεια.....	21
7.11. Χρόνια νεφρική νόσος.....	22
7.12. Κακοήθεια.....	22
Κεφάλαιο 8: Διάγνωση ONB.....	24
8.1. Επίπεδο κρεατινίνης ορού.....	24
8.2. Ηλεκτρολύτες ούρων.....	25
8.3. Ταινίες ανάλυσης ούρων.....	25
8.4. Μικροσκοπία ούρων.....	25
8.5. Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις.....	26
8.6. Μειονεκτήματα κρεατινίνης ορού στη διάγνωση.....	26
8.7. Μειονεκτήματα παραγωγής ούρων ως κριτήριο στη διάγνωση ONB.....	27
8.8. Νέοι βιοδείκτες.....	28
8.8.1. Κυστατίνη C.....	29
8.8.2. NGAL.....	30
8.8.3. KIM-1.....	31
8.8.4. IL-18.....	31
8.8.5. NAG.....	32
8.8.6. L-FABP.....	32
8.8.7. TIPM-2.....	33
8.8.8. IGFBP7.....	33
8.9. Βιοψία νεφρών.....	33
8.10. Απεικονιστικές τεχνικές.....	34
8.10.1. Υπέρηχος.....	34
8.10.2. Υπολογιστική τομογραφία.....	35
8.10.3. Πυρηνική ιατρική.....	36
8.10.4. Υπέρηχος ενισχυμένης αντίθεσης.....	36
Κεφάλαιο 9: Πρόληψη ONB.....	37
9.1. Χορήγηση υγρών.....	37
9.2. Αγγειοσυσπαστικές ουσίες.....	38
9.3. Αγγειοδιασταλτικές ουσίες.....	39
9.4. Διουρητικά.....	40

9.5. Νεφροτοξικά φάρμακα.....	41
9.6. Έλεγχος γλυκόζης.....	43
9.7. Ερυθροποιητίνη.....	44
9.8. Ραβδομύλυση.....	45
9.9. Καρδιοχειρουργική επέμβαση.....	46
Κεφάλαιο 10: Θεραπευτική αντιμετώπιση RRT.....	46
10.1. Έναρξη της θεραπείας.....	46
10.2. Ουραιμία, Άζωτο ουρίας αίματος (BUN) και κρεατινίνη ορού.....	48
10.3. Υπερφόρτωση όγκου και ολιγουρία.....	48
10.4. Διαταραχές ηλεκτρολυτών.....	49
10.5. Μεταβολική οξέωση.....	49
10.6. Μέθοδοι RRT.....	50
10.6.1. Διαλείπουσα θεραπεία.....	51
10.6.2. Συνεχής θεραπεία.....	51
10.6.3 Περιτοναϊκή κάθαρση.....	53
10.7. RRT θεραπεία επιλογής.....	53
10.7.1. Θεραπεία RRT σε ειδικές ομάδες ασθενών της ΜΕΘ.....	55
Κεφάλαιο 11: Πρόγνωση και αποκατάσταση.....	56
11.1. CKD, ESRD.....	56
11.2. Καρδιαγγειακή θνησιμότητα.....	57
11.3 Ποιότητα ζωής.....	58
Επίλογος.....	59
Βιβλιογραφία.....	60

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται από ταχεία -μέσα σε διάστημα ωρών ή ημερών-μείωση της νεφρικής απέκκρισης με επακόλουθη συσσώρευση παραπροϊόντων του μεταβολισμού του αζώτου όπως είναι η κρεατινίνη και η ουρία και άλλων κλινικά μη μετρήσιμων προϊόντων. Επιπρόσθετες κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την μειωμένη παραγωγή ούρων (μπορεί και να απουσιάζει), τη συσσώρευση μεταβολικών οξέων και την αυξημένη συγκέντρωση καλίου και φωσφόρου (Bellomo et al.,2012).Ο όρος «οξεία νεφρική βλάβη» (ONB) αναγνωρίζεται επί του παρόντος ως η προτιμώμενη ονοματολογία για το κλινικό σύνδρομο που παλαιότερα ήταν γνωστό με τον όρο «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» (ONA) (Ricci et al., 2011).

Η αντικατάσταση του παλιότερου όρου έγινε με γνώμονα την ανάγκη να τονιστεί ότι είναι δυνατός ο προσδιορισμός της νεφρικής βλάβης με πρότυπες εργαστηριακές μεθόδους νωρίτερα από την έναρξη της απώλειας της εκκριτικής λειτουργίας των νεφρών (Bellomo et al.,2012). Επιπλέον η μετάβαση στην ορολογία χρησιμεύει καθώς υπογραμμίζει ότι το φάσμα του συνδρόμου είναι πολύ ευρύτερο από το υποσύνολο των ασθενών που παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια απαιτώντας θεραπεία αιμοκάθαρσης. Η ONB έχει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις που κυμαίνονται από ελάχιστη αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό έως ανουρική νεφρική ανεπάρκεια. Στην πραγματικότητα, η ONB συνυπάρχει με μια υποκείμενη νεφρική ασθένεια, δηλαδή, η οξεία μείωση της λειτουργίας των νεφρών είναι συχνά δευτερογενής επί μιας βλάβης που προκαλεί λειτουργική ή δομική αλλαγή στους νεφρούς. Καθώς η σοβαρότητα της υποκείμενης νεφρικής βλάβης αυξάνει, αυξάνεται αντίστοιχα και ο κίνδυνος ενός δυσμενούς αποτελέσματος (Ricci et al., 2011).

Η οξεία νεφρική βλάβη συχνά παραβλέπεται σε νοσηλεύομενους ασθενείς, παρά το γεγονός ότι ακόμη και οι ήπιες μορφές συνδέονται στενά με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις όπως η αυξημένη θνησιμότητα, η νοσηρότητα, και η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια (Ricci et al., 2011).

Ωστόσο, το ποσοστό θνησιμότητας παραμένει υψηλό και παρά τις βελτιωμένες τεχνικές αντιμετώπισης. Μια πιθανή αιτία του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας είναι ότι στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) τείνουν να

νοσηλεύονται γηραιά άτομα με εξασθενημένο οργανισμό. Οι παθοφυσιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ONB, υποδεικνύουν ότι αποτελεί συχνά μέρος ενός συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (Chang et al.,2010).

2.ΟΡΙΣΜΟΣ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, περισσότεροι από 35 διαφορετικοί και περίπλοκοι ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι ορισμοί βασίζονταν στην παραγωγή ούρων (Urine Output, UO) και στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού (SCr). Συγκεκριμένα αναφέρονταν σε μία αύξηση στην ελάχιστη τιμή της SCr τουλάχιστον κατά 44,2 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (0,5 mg / dL), μια μείωση στη κάθαρση της Cr τουλάχιστον κατά 50% ή στην ανάγκη για νεφρική θεραπεία υποκατάστασης (RRT). Όσον αφορά στην παραγωγή ούρων που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της ONB, θεωρείται ότι μια τιμή μικρότερη από 400-500 mL / ημέρα θα μπορούσε να αποτελεί δείκτη. Η πληθώρα των χρησιμοποιούμενων ορισμών δημιούργησε σύγχυση στη μελέτη του συνδρόμου. Επομένως, επιστημονικές ομάδες καθιέρωσαν έναν κοινό, ακριβή και παγκόσμιο ορισμό της ONB (Lopes and Jorge, 2013).

2.1.ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ONB ΚΑΤΑ RIFLE

Τον Μάιο του 2002, η ομάδα ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group), που αποτελείται από νεφρολόγους και εντατικολόγους, συνεδρίασε, έτσι ώστε να οριστεί και να σταδιοποιηθεί η ONB. Με αυτόν τον τρόπο ορίστηκε αρχικά η σταδιοποίηση RIFLE η οποία δημοσιεύτηκε τον Μάιο του 2004. Ο όρος RIFLE προκύπτει από τα αρχικά των λέξεων Risk-κίνδυνος, Injury-βλάβη, Failure-ανεπάρκεια, Loss-απώλεια της λειτουργίας των νεφρών και Endstage- νεφρική νόσος τελικού σταδίου. Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για να είναι αποτελεσματική η χρήση του RIFLE είναι η ευκολία εφαρμογής του στην κλινική πράξη, η ευαισθησία και η ειδικότητα καθώς και η ικανότητά του να λαμβάνει υπόψη τις μεταβολές της ελάχιστης τιμής της SCr (κρεατινίνη ορού). Με τη χρήση του ορισμού θα πρέπει η

ONB να κατατάσσεται με βάση τη σοβαρότητα καθώς και τη χρονική στιγμή της εμφάνισης. Με βάση αυτά τα κριτήρια ανιχνεύονται ασθενείς με μετρίως επηρεασμένη λειτουργία των νεφρών αλλά και με σοβαρή επιδείνωση της λειτουργίας τους. Η σταδιοποίηση RIFLE καθορίζει τρεις τάξεις βαρύτητας ONB (Κίνδυνος, Βλάβη και Ανεπάρκεια), σύμφωνα με τις μεταβολές στα επίπεδα SCr και / ή UO, και δύο τάξεις αποτελεσμάτων (απώλεια νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσο τελικού σταδίου). Η ταξινόμηση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται με βάση εκείνα τα κριτήρια, SCr και / ή UO, που τον κατατάσσουν στην χειρότερη ταξινόμηση (Ricci et al., 2008).

Το χρονικό πλαίσιο της μεταβολής SCr και / ή UO έχει επίσης σημασία για τον ορισμό της ONB καθώς η επιδείνωση της λειτουργίας των νεφρών πρέπει να είναι απότομη (1-7 ημέρες) και να εμμένει (> 24 ώρες). Ο ορισμός RIFLE εφαρμόζεται όταν η αρχική τιμή της κρεατινίνης είναι γνωστή. Εάν είναι άγνωστη και δεν έχει καταγραφεί χρόνια νεφρική νόσος (CKD), η ελάχιστη τιμή της SCr υπολογίζεται με τη χρήση της εξίσωσης της τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο (MDRD), θεωρώντας μια βασική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) 75 mL/min/1,73m² (Ricci et al., 2008).

Αναλυτικά, στην ταξινόμηση RIFLE ο ασθενής πρέπει να πληρεί τα κριτήρια για την κρεατινίνη του ορού, την παραγωγή ούρων (UO) ή και τα δύο. Συγκεκριμένα:

Τάξη Κινδύνου (Risk): παρατηρείται αύξηση στην κρεατινίνη ορού κατά μιάμιση φορά ή παραγωγή ούρων μικρότερη από 0,5 ml/kg/ώρα για έξι ώρες.

Τάξη Βλάβης (Injury): παρατηρείται αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά δύο φορές ή παραγωγή ούρων μικρότερη από 0,5 ml/kg/ώρα για δώδεκα ώρες.

Τάξη Ανεπάρκειας (Failure): παρατηρείται αύξηση στην κρεατινίνη ορού κατά τρεις φορές, ενώ σε ασθενείς που παρουσιάζουν επίπεδα κρεατινίνης ορού μεγαλύτερα από 4 mg/dl απαιτείται οξεία αύξηση στην κρεατινίνη ορού τουλάχιστον κατά 0,5mg/dl ή παραγωγή ούρων μικρότερη από 0,3 ml/kg/ώρα για 24 ώρες ή ανουρία για δώδεκα ώρες (Lopes et al., 2008).

Τα ανωτέρω όρια τιμών κρεατινίνης ορού και παραγωγής ούρων παρουσιάζονται αναλυτικά στην εικόνα 1.

RIFLE		
	Κρεατινίνη Ορού	Ωριαία Διούρηση
RISK (R)	Αύξηση τιμής $\times 1,5$	$<0,5 \text{ ml/kg/h} \times 6\text{h}$
INJURY (I)	Αύξηση τιμής $\times 2$	$<0,5 \text{ ml/kg/h} \times 12\text{h}$
FAILURE (F)	Αύξηση τιμής $\times 3$ ή $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ επί προηγού- μενης τιμής $>4 \text{ mg/dl}$	$<0,3 \text{ ml/kg/h} \times 24\text{h}$ ή ανουρία $\times 12\text{h}$
LOSS (L)	Πλήρης απώλεια της νεφρικής λειτουργίας >4 εβδομάδες, αλλά <3 μήνες	
ESRD (E)	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (>3 μήνες)	

Εικόνα 1: Κριτήρια RIFLE(Σόμπολος,2013).

Η ταξινόμηση RIFLE είναι πιο αποτελεσματική στην πρόβλεψη του αποτελέσματος σε ασθενείς της ΜΕΘ που πάσχουν από ONB απ' ό,τι τα συνηθισμένα συστήματα που χρησιμοποιούνται όπως το APACHEII και το Simplified Acute (Ricci et al., 2008).

2.2 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ONB ΚΑΤΑ AKIN

Τον Σεπτέμβριο του 2005 προτάθηκε μία νέα ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης. Η εν λόγω σταδιοποίηση που δημοσιεύτηκε τον Μάρτιο του 2007 στο Critical Care ονομάζεται AKIN, αποτελεί μία μεταγενέστερη τροποποιημένη έκδοση της σταδιοποίησης RIFLE και απαιτεί ικανοποιητική κατάσταση ενυδάτωσης και αποκλεισμό του ενδεχομένου της αποφρακτικής ουροπάθειας. Η σταδιοποίηση AKIN βασίζεται μόνο στη κρεατινίνη και όχι σε αλλαγές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης(GFR). Επιπλέον η ελάχιστη τιμή της SCr δεν είναι απαραίτητη στην

ταξινόμηση AKIN και απαιτείται λήψη εντός 48 ωρών τουλάχιστον δύο τιμών της SCr. Το στάδιο 1 αντιστοιχεί στην κατηγορία κινδύνου (Risk) της ταξινόμησης RIFLE, και απαιτεί αύξηση της SCr $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ (0,3 mg/dL), μία ποσοστιαία αύξηση της κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη ή ίση από 50% -δηλαδή μιάνιση φορά πάνω από τη βασική τιμή της-ή μείωση στην παραγωγή των ούρων (ολιγουρία μικρότερη από 0,5ml/kg/ώρα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από έξι ώρες). Τα στάδια AKIN 2 και 3 αντιστοιχούν στις τάξεις της Βλάβης(Injury) και της Ανεπάρκειας (Failure), αντίστοιχα. Το Στάδιο 3 περιλαμβάνει ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης RRT ανεξάρτητα από το στάδιο που βρίσκονται κατά την έναρξη της RRT. Τέλος οι δύο τάξεις αποτελεσμάτων (απώλεια νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσο τελικού σταδίου) εξαιρέθηκαν από την ταξινόμηση (Lopes and Jorge, 2013)

Συγκεντρωτικά, τα όρια των τιμών της κρεατινίνης ορού και της παραγωγής ούρων παρουσιάζονται στην εικόνα 2.

AKIN		
	Κρεατινίνη Ορού	Ωριαία Διούρηση
ΣΤΑΔΙΟ 1	Αύξηση τιμής $\geq 0,3$ mg/dl, εντός 48ώρου ή Αύξηση $\times 1,5-2,0$ (150-199%)	$<0,5$ ml/kg/h $\times 6h$
ΣΤΑΔΙΟ 2	Αύξηση τιμής $\times 2-2,9$ (200-299%)	$<0,5$ ml/kg/h $\times 12h$
ΣΤΑΔΙΟ 3	Αύξηση τιμής $\times 3$ (300%) ή $\geq 0,5$ mg/dl επί προηγούμενης τιμής >4 mg/dl ή διενέργεια θεραπείας υποκατάστασης	$<0,3$ ml/kg/h $\times 24h$ ή ανουρία $\times 12h$

Εικόνα 2: Κριτήρια AKIN (Σόμπολος,2013).

Ένας περιορισμός που προκύπτει από την σταδιοποίηση AKIN είναι ότι αδυνατεί να αναγνωρίσει την ONB εάν η αύξηση του επιπέδου της SCr πραγματοποιηθεί σε διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών. Δεύτερον, το στάδιο 3 της ταξινόμησης AKIN περιλαμβάνει τρία διαγνωστικά κριτήρια που αφορούν την Cr, UO και RRT επομένως λοιπόν υπάρχει μεταβλητότητα λόγω της μεθόδου RRT που χρησιμοποιείται από διαφορετικούς ιατρούς-νοσοκομεία, γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την προγνωστική ικανότητα της ταξινόμησης, κυρίως όσον αφορά το στάδιο 3 (Lopes and Jorge, 2013).

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα στην ταξινόμηση AKIN και RIFLE και δεν παρουσιάστηκε εκ μέρους της AKIN καλύτερη προγνωστική ικανότητα όσον αφορά την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, παρόλο που πέτυχε την αναγνώριση περισσότερων ασθενών με ONB (Chang et al.,2010; Lopes and Jorge, 2013; Lopes et al.,2008; Bagshaw et al., 2008).

2.3 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ONB ΚΑΤΑ KDIGO

Το 2012 δημοσιεύονται οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την ONB που ονομάζονται KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Ο ορισμός και η σταδιοποίηση της ONB κατά KDIGO βασίζεται τόσο στα κριτήρια RIFLE όσο και στα AKIN και αφορά μεταβολές τόσο στην κρεατινίνη ορού όσο και στην ποσότητα των ούρων. Σε όσο πιο προχωρημένο στάδιο της κατάταξης βρίσκεται ο ασθενής τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να καταλήξει ή να χρειαστεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η σταδιοποίηση KDIGO αφορά αύξηση στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού σε τιμές μεγαλύτερες των 0,3 mg/dl μέσα σε διάστημα 48 ωρών, ή αύξηση στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού σε τιμές μεγαλύτερες του 1,5 της αρχικής τιμής μέσα σε διάστημα 7 ημερών, ή επίπεδα διούρησης μικρότερα των 0,5 ml/kg/ώρα για τουλάχιστον 6 ώρες (KDIGO,2012 ; Khwaja,2012).

Επιπρόσθετα ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών και άτομα με GFR<35 ml/min (ή κρεατινίνη ορού >4 mg/dl) κατατάσσονται στο στάδιο 3 της σταδιοποίησης AKIN, ωστόσο τα κριτήρια KDIGO δεν λαμβάνουν υπόψη τους περιορισμούς της ταξινόμησης AKIN που αναφέρθηκαν παραπάνω σύμφωνα με τους οποίους η διάγνωση πραγματοποιείται μόνο σε καταστάσεις επαρκούς ενυδάτωσης και απουσίας

απόφραξης της ροής των ούρων. Τα κριτήρια KDIGO αποτελούν τελικά πιο αποδοτικό σύστημα συγκρινόμενα με τα κριτήρια AKIN και RIFLE (Kellum and Lameire,2013).

2.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ RIFLE, AKIN, KDIGO

Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην ταξινόμηση που προσφέρεται από τα κριτήρια RIFLE και AKIN. Αμφότερα παρέχουν επαρκή εκτίμηση της θνησιμότητας των ασθενών με ONB καθώς και της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου.

Αναφορικά με τα KDIGO, όπως σημειώθηκε και ανωτέρω, παρουσιάζονται πλεονεκτήματα στη χρήση τους όπως είναι η αυξημένη ευαισθησία σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας εν συγκρίσει με τις άλλες δύο κατηγορίες κριτηρίων. Τέλος τα κριτήρια KDIGO λόγω των προϋποθέσεων που χρησιμοποιούν σχετικά με την κρεατινίνη (αύξηση σε 0,3 mg σε 48h και μιάμιση φορά πάνω από την αρχική τιμή σε 7 ημέρες) εντάσσουν μία νέα κατηγορία ασθενών, όσους δηλαδή παρουσιάζουν οξεία νεφρική βλάβη σε έδαφος χρόνιας (Kellum and Lameire,2013).

3.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αποτελεί συνηθισμένο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, επηρεάζοντας έως και το 1% του γενικού πληθυσμού ενώ το ποσοστό σε νοσηλευόμενους ασθενείς προσεγγίζει το 15% (Talabani et al., 2014). ONB υψηλότερης επικινδυνότητας που απαιτεί αιμοκάθαρση σχετίζεται με υψηλό ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας. Μικρότεροι βαθμοί βλάβης έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και υψηλές δαπάνες. Η ONB μπορεί επίσης να έχει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία ενός ασθενούς, με υψηλή συχνότητα μετέπειτα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου και θνησιμότητας (Talabani et al., 2014; Hoste et al., 2015). Μέχρι σήμερα, η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών που καθορίζουν την επιδημιολογία και τα αποτελέσματα της ONB επικεντρώνονται στη ΜΕΘ με

αποτέλεσμα οι πληροφορίες που αφορούν την ONB της κοινότητας να είναι περιορισμένες (Talabani et al., 2014). Η μελέτη της επίπτωσης και του επιπολασμού (incidence and prevalence) της ONB πραγματοποιείται σε διαφορετικά περιβάλλοντα: στην κοινότητα και στα πλαίσια νοσοκομειακής περίθαλψης και κυρίως σε ασθενείς της ΜΕΘ (Σόμπολος, 2013).

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ONB ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Η ONB στην κοινότητα ήταν συχνότερη σε άνδρες ηλικίας άνω των 70 ετών, σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες και χρήσης πολυάριθμων ορισμών για την ONB. Βασικός παράγοντας κινδύνου κρίνεται η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς και τιμές ρυθμού σπειραματικής διήθησης μικρότερες των 60ml/min. Τα ποσοστά θνησιμότητας στην ONB κυμαίνονται από 10% έως 70%. Το συγκεκριμένο εύρος επηρεάζεται από τον ορισμό της ONB που έχει χρησιμοποιηθεί καθώς και από την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης του νεφρού. Έχει σημειωθεί ότι η ONB της κοινότητας αυξάνει σημαντικά τη θνησιμότητα εν συγκρίσει με την ONB που προκύπτει στο νοσοκομείο έπειτα από μία μείζονα χειρουργική επέμβαση για την οποία δεν χρειάστηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Αρκετές μελέτες υπογραμμίζουν ότι δεν έχει παρατηρηθεί βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο που παρουσίασαν επεισόδιο ONB. Οι ασθενείς που επιβιώνουν από ONB στη κοινότητα έχουν έως και 43% πιθανότητα να αναπτύξουν υπολειμματική νεφρική δυσλειτουργία (Talabani et al., 2014).

3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ONB ΣΤΗ ΜΕΘ

Η επίπτωση της ONB σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ το 1983 προσέγγιζε το 4,9%,φτάνοντας στο 7,2% το 2002 και τελικά αυξήθηκε στο 20% το 2012. Πιθανή εξήγηση αυτής της σταδιακής αλλά σημαντικής αύξησης είναι η βελτιστοποίηση του ορισμού και της σταδιοποίησης της ONB. Η συνολική επίπτωση της ONB στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 20% έως 50% και η θνησιμότητα αγγίζει έως και

το 50%. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση (εξαιρείται η μεταμόσχευση ήπατος) παρουσιάζουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ONB ενώ οι ασθενείς με σηψαιμία έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. Η χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση, η χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, διουρητικών, η αυξημένη ηλικία, και η αυξημένη κατώτερη τιμή κρεατινίνης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ONB (Case et al., 2013).

Χειρουργείο: Σε πληθυσμούς ατόμων που έχουν υποστεί χειρουργική επέμβαση η επίπτωση της μετεγχειρητικής ONB είναι παρόμοια με των υπόλοιπων νοσηλευομένων στη ΜΕΘ και κυμαίνεται από 16,7% έως 30%.

Τραύμα: Γενικότερα οι τραυματίες τείνουν να είναι μικρότεροι ηλικιακά από τους υπόλοιπους νοσοκομειακούς πληθυσμούς, αλλά εάν η ηλικία των τραυματιών αυξηθεί τότε προκαλείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της ONB σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς της ΜΕΘ.

Σήψη (ή σηψαιμία): Σοβαρή σήψη, που συχνά οδηγεί σε σηπτικό σοκ χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και δυσλειτουργία αρκετών οργάνων. Επομένως στους σηπτικούς ασθενείς η εμφάνιση ONB κυμαίνεται από 13% έως και περισσότερο από 64,4%.

Καρδιοθωρακική και αγγειακή χειρουργική: Στους συγκεκριμένους ασθενείς η επίπτωση της ONB κυμαίνεται γενικά από 16,7% σε 32,8% με συνακόλουθη χαμηλή θνησιμότητα (1,3%-5,5%) (Case et al., 2013).

3.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται σε δυο κατηγορίες: σε όσους σχετίζονται με κλινικές παραμέτρους και σε όσους σχετίζονται με τον ασθενή.

Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν: η σηψαιμία, η ανάγκη για φροντίδα στη ΜΕΘ, η πολυοργανική ανεπάρκεια, ορισμένες μετεγχειρητικές καταστάσεις (π.χ. καρδιακή ή αγγειακή χειρουργική), το τραύμα, τα εγκαύματα, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.

Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν: η προχωρημένη ηλικία, η μειωμένη νεφρική λειτουργία από χρόνια νεφρική νόσο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η διαταραγμένη

καρδιακή λειτουργία, ελάττωση όγκου/υπόταση, η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων και ακτινοβολιών. Η αναγνώριση των παραγόντων προσδιορίζει το υποσύνολο των ασθενών που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ONB δίνοντας δυνατότητα επαγρύπνησης και παρακολούθησης (Cerdea et al., 2008).

4. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Το ουροποιητικό σύστημα έχει ως βασικές μονάδες δύο αμφοτερόπλευρα τοποθετημένους νεφρούς. Συνίσταται επίσης από δύο ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Ο νεφρός στα ενήλικα άτομα έχει σχήμα που ομοιάζει σε φασόλι και έχει οπισθοπεριτοναϊκή τοποθέτηση στο μεσοδιάστημα του 12ου θωρακικού και του 3ου οσφυϊκού σπονδύλου. Ο δεξιός νεφρός εντοπίζεται χαμηλότερα από τον αριστερό καθώς μετατοπίζεται από το ήπαρ. Ο αριστερός νεφρός έχει μεγαλύτερο μέγεθος και η εντόπισή του είναι πλησιέστερη στη μέση. Η θέση των νεφρών τους παρέχει προστασία από τραυματισμό καθώς βρίσκονται μεταξύ των ενδοκοιλιακών οργάνων και των μυών της ράχης (Wallace, 1998).

Οι ουρητήρες είναι σωληνάρια μήκους από 27cm έως 30cm και διαμέτρου 1 έως 5 mm, που εκτείνονται από τους νεφρούς μέχρι την ουροδόχο κύστη. Η ουρήθρα είναι ένα έτερο σωληνάριο το οποίο ξεκινά από την ουροδόχο κύστη με κατεύθυνση προς το εξωτερικό του σώματος. Το μήκος της ουρήθρας είναι περίπου 4cm στα θηλυκά άτομα ενώ στα αρσενικά φτάνει μέχρι και τα 21 cm.

Στον ενήλικα η επιφάνεια του νεφρού είναι συνήθως λεία. Καλύπτεται από μία ινώδη κάψα που περιέχει κολλαγόνες ίνες και προσκολλάται στο νεφρό με χαλαρό συνδετικό ιστό (Platzer et al., 2011). Ο νεφρός διαιρείται σε μία εξωτερική φλοιώδη μοίρα και μία εσωτερική μυελώδη μοίρα. Η μυελώδης μοίρα δομείται από κωνοειδείς νεφρικές πυραμίδες που απολήγουν στις νεφρικές κάλυκες (μείζονες και ελάσσονες). Οι μείζονες κάλυκες σχηματίζουν τη νεφρική πύελο, μια επέκταση του άνω τμήματος του ουρητήρα. Μέσα στον μυελό και συγκεκριμένα ανάμεσα στις νεφρικές πυραμίδες εντοπίζονται νεφρικές στήλες του Bertini.

Κάθε νεφρός απαρτίζεται από περίπου 1 εκατομμύριο νεφρώνες οι οποίοι αποτελούν τις δομικές μονάδες του νεφρού. Οι νεφρώνες είναι επιφορτισμένοι με την

διαδικασία παραγωγής των ούρων. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από ένα αγγειακό και ένα σωληναριακό τμήμα τα οποία συνεργάζονται στενά μεταξύ τους. Το αγγειακό τμήμα αποτελείται από το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο, το σπείραμα και τα περισωληναριακά τριχοειδή. Το σωληναριακό τμήμα δομείται από την κάψα του Bowman, το εγγύς σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω και το αθροιστικό σωληνάριο (Platzer et al., 2011).

Ο σχηματισμός των ούρων αρχίζει στη φλοιώδη μοίρα και έπειτα ρέουν μέσα από τα εγγύς, άπω και αθροιστικά σωληνάρια με κατεύθυνση προς τη νεφρική πύελο και τελικά εξέρχονται από τον νεφρό μέσω του ουρητήρα προς την ουροδόχο κύστη. Τα τοιχώματα του ουρητήρα φέρουν λείους μυς που πραγματοποιούν ρυθμική σύσπαση με στόχο την προώθηση των ούρων (Wallace,1998).

5. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Οι νεφροί αποτελούν όργανα με περίπλοκη λειτουργία η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας ολόκληρου του σώματος. Πρωταρχική λειτουργία των νεφρών είναι η διατήρηση του όγκου και της σύστασης του εξωκυττάριου υγρού εντός αποδεκτών ορίων. Είναι επιφορτισμένοι επίσης με τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, την αποβολή των άχρηστων παραπροϊόντων του ανθρώπινου μεταβολισμού, την παραγωγή ορμονών όπως η ρενίνη και η ερυθροποιητίνη καθώς και με τη μετατροπή της βιταμίνης D στην δραστική μορφή της. Σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου οι νεφροί αποτυγχάνουν να εκτελέσουν αυτές τις ζωτικές λειτουργίες (Wallace,1998). Το μέγεθος των νεφρών χαρακτηρίζεται ως μέτριο, όμως η αγγείωσή τους είναι εκτεταμένη. Ως εκ τούτου ένα ζεύγος νεφρών φιλτράρει σημαντική ποσότητα αίματος που αντιστοιχεί στο 20% της συνολικής καρδιακής παροχής (Scott and Quaggin, 2015). Κατά την είσοδο στο νεφρό η νεφρική αρτηρία διακλαδίζεται σχηματίζοντας τα προσαγωγά αρτηρίδια που αιματώνουν τους νεφρώνες και συγκεκριμένα το σπείραμα. Από τη συνένωση των σπειραματικών τριχοειδών σχηματίζεται το απαγωγό αρτηρίδιο που απομακρύνει τα αίμα που δεν διηθήθηκε από τον νεφρώνα (Sherwood,2012).

Οι βασικές λειτουργίες του νεφρού είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η έκκριση.

Σπειραματική διήθηση: για τον σχηματισμό των ούρων απαιτείται αρχικά διήθηση του πλάσματος του αίματος που εισέρχεται στο σπείραμα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου. Λόγω διαφοράς πίεσης μια ποσότητα υγρού και διαλυμένων ουσιών διηθούνται μέσω των σπειραματικών τριχοειδών στην κάψα του Bowman. Το σπειραματικό διήθημα ομοιάζει με το πλάσμα αλλά διαφέρει στο γεγονός ότι δεν περιέχει αρκετές πρωτεΐνες καθώς αποτελούν ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους που δύσκολα διέρχονται μέσω των πόρων, οπότε και παραμένουν στο αίμα. Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης είναι συνήθως 125 mL ανά λεπτό ή 180 λίτρα την ημέρα. Είναι αξιοσημείωτο ότι το 99% του διηθήματος επανααρροφάται με αποτέλεσμα η συνολική ποσότητα των ούρων που αποβάλλονται φυσιολογικά δεν ξεπερνά τα 1 έως 2 λίτρα την ημέρα (Wallace, 1998).

Σωληναριακή επαναρρόφηση και έκκριση: Η διήθηση του πλάσματος αποτελεί το πρώτο βήμα στον σχηματισμό των ούρων, ενώ το επόμενο βήμα έγκειται στην επιλεκτική επαναρρόφηση συγκεκριμένων ουσιών. Οι κατηγορίες των ουσιών που διηθούνται στο σπείραμα χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: στο νερό, στους ηλεκτρολύτες και σε ουσίες που δεν είναι ηλεκτρολύτες. Οι σημαντικότεροι ηλεκτρολύτες είναι το νάτριο, το ασβέστιο, το κάλιο, το μαγνήσιο, ο φωσφόρος και το χλώριο. Στις ουσίες που δεν είναι ηλεκτρολύτες περιλαμβάνονται η γλυκόζη, τα αμινοξέα, η ουρία, το ουρικό οξύ και η κρεατινίνη. Ο μηχανισμός της σωληναριακής επαναρρόφησης μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους, ειδοποιός διαφορά των οποίων είναι η χρήση ή όχι ενέργειας για την πραγματοποίηση της μεταφοράς των ουσιών. Απουσία ενέργειας η μεταφορά χαρακτηρίζεται ως παθητική, ενώ παρουσία ενέργειας ως ενεργητική. Η ουρία, το νερό και το χλώριο επανααρροφούνται παθητικά. Στο εγγύς σωληνάριο πραγματοποιείται το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης, ενώ ότι δεν επαναρροφηθεί οδηγείται στην αγκύλη του Henle, στο άπω σωληνάριο και τα αθροιστικά σωληνάκια, με στόχο τη σταδιακή δημιουργία του τελικού ούρου (Wallace, 1998).

5.1 ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

Τα σωληνάκια αποτελούν θέσεις δράσης διαφόρων ορμονών που επηρεάζουν την ικανότητα επαναρρόφησης ή έκκρισης.

Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH): αποτελεί ορμόνη που εκκρίνεται από την υπόφυση οδηγώντας στην αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος γεγονός που καταλήγει στη συμπύκνωση των ούρων και στη μειωμένη αποβολή ύδατος μέσω αυτών.

Αλδοστερόνη: επηρεάζει την επαναρρόφηση του νατρίου και την έκκριση καλίου καθώς κατακρατά νάτριο και ελέγχει την έκκριση καλίου από τα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων (Wallace,1998).

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης: η ρενίνη αποτελεί ορμόνη που παράγεται από τους νεφρούς και είναι υπεύθυνη για τη διάσπαση του αγγειοτενσινογόνου (που παράγεται από το ήπαρ) σε αγγειοτενσίνη I. Έπειτα το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I (ACE) μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II. Αυτός ο καταρράκτης των γεγονότων έχει τρία αποτελέσματα: μια σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων αγγείων, την αύξηση της έκκρισης της αλδοστερόνης στα επινεφρίδια και την επαναπρόσληψη νατρίου, οδηγώντας τελικά στην αύξηση την αρτηριακής πίεσης. Το ένζυμο ACE είναι ένα μεταλλοένζυμο που αποτελεί στόχο φαρμάκων που δρουν στη ρύθμιση της υπέρτασης (Lopez et al.,2015).

6.ΑΙΤΙΑ ONB

Πολυάριθμοι παράγοντες έχουν οριστεί και ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνοι για την πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης. Η πλέον συνηθισμένη κατάταξη των αιτιών της ONB είναι ο διαχωρισμός τους σε τρεις ευρύτερες κατηγορίες:

- 1.Προνεφρικά
- 2.Νεφρικά
- 3.Μετανεφρικά αίτια (Needham,2005)

6.1. ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Τα προνεφρικά αίτια ευθύνονται για το 60% με 70% των περιπτώσεων ONB της κοινότητας, ενώ σχετίζονται με το 40% των νοσοκομειακών περιπτώσεων ONB (Albright,2001; Thadhani et al., 1996). Στην προνεφρική ONB εξωγενείς μεταβολές ενεργοποιούν αντιρροπιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού που επάγουν μείωση της αιμάτωσης των νεφρών με επακόλουθη μείωση του GFR (Needham,2005) χωρίς να παρατηρείται βλάβη του παρεγχύματος του νεφρού. Η διατήρηση του GFR σε

φυσιολογικά επίπεδα εξαρτάται από την αιμάτωση των νεφρών. Άλλωστε ένα σημαντικό ποσοστό της καρδιακής παροχής, της τάξης του 25%, λαμβάνεται από τους νεφρούς. Είναι αναμενόμενο λοιπόν ότι μία μείωση της συστηματικής ή της ενδονεφρικής κυκλοφορίας επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των νεφρών (Makris and Spanou, 2016).

Έχει παρατηρηθεί μία συσχέτιση μεταξύ της προνεφρικής βλάβης και της ισχαιμικής σωληναριακής νέκρωσης καθιστώντας σημαντική την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία πριν την εμφάνιση σημείων σωληναριακής νέκρωσης (Albright,2001).

Ο πυρετός, ο έμετος και η διάρροια είναι πιθανό να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση της νεφρικής διήθησης. Επίσης παρατεταμένη χρήση διουρητικών ευθύνεται για την πρόκληση αφυδάτωσης με επακόλουθη εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης.

Με τον όρο προνεφρική αζωθαιμία περιγράφεται κάθε κατάσταση που απολήγει σε μείωση της νεφρικής διήθησης, του ενδαγγειακού όγκου, υπόταση. Η προνεφρική αζωθαιμία εμφανίζεται σε ασθένειες που οδηγούν σε μείωση του αρτηριακού όγκου αίματος (Singri et al., 2003). Σύμφωνα με τους Thadhani et al σε περιπτώσεις που η σωληναριακή και σπειραματική λειτουργία των νεφρών παραμένει ανέπαφη αλλά η κάθαρση περιορίζεται από παράγοντες που επηρεάζουν την αιμάτωση των νεφρών τότε η προνεφρική βλάβη είναι συνώνυμη της προνεφρικής αζωθαιμίας (Thadhani et al., 1996). Επιπλέον, η προνεφρική αζωθαιμία είναι πιθανό να προκληθεί από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ουσιών καθώς και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (ACE). Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα προκαλούν αναστολή της κυκλοοξυγενάσης οδηγώντας τελικά σε αύξηση της θρομβοξάνης A₂ που αποτελεί ισχυρό αγγεοσυσταλτικό των προ-σπειραματικών αρτηριδίων με επακόλουθο τη μειωμένη παροχή αίματος στους νεφρούς άρα και τη μείωση της σπειραματικής διήθησης. Οι αναστολείς του ενζύμου ACE αναστέλλουν τη δράση της αγγειοτενσίνης II που αποτελεί ισχυρή αγγεοσυσταλτική ουσία. Επάγεται περισσότερο η αγγειοδιαστολή των μετασπειραματικών παρά των προσπειραματικών αρτηριδίων, με επακόλουθη μείωση της σπειραματικής πίεσης και πρόκληση αζωθαιμίας (Needham,2005).

6.2. ΝΕΦΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Οι νεφρικές αιτίες της ONB περιλαμβάνουν βλάβες στα σωληνάρια, στο σπείραμα, στον ενδιάμεσο ιστό και στα αιμοφόρα αγγεία του νεφρού και αποτελούν τη συνηθέστερη αιτία νοσοκομειακής ONB (Needham, 2005; Albright, 2001). Η ONB που είναι αποτέλεσμα βλάβης των σωληναρίων αποδίδεται συνηθέστερα σε ισχαιμία ή νεφροτοξίνες και περιγράφεται ως οξεία σωληναριακή νέκρωση όταν παρατηρείται έναρξη νέκρωσης των κυττάρων των σωληναρίων εξαιτίας μη θεραπευόμενης διαταραχής της νεφρικής αιμάτωσης (Thadhani et al., 1996). Η οξεία σωληναριακή νέκρωση δεν αποτελεί ξεχωριστή οντότητα αλλά πιθανότατα αποτελεί δείκτη νεφρικής ισχαιμίας. Έχουν παρατηρηθεί τρία στάδια οξείας σωληναριακής νέκρωσης: η έναρξη, η συντήρηση και η ανάκαμψη. Έπειτα από την αρχική προσβολή των νεφρών, το στάδιο της συντήρησης διαρκεί συνήθως 1-2 εβδομάδες. Στο στάδιο της ανάκαμψης, έχει παρατηρηθεί διούρηση και σταδιακή επανάκτηση της λειτουργίας των νεφρών (Needham, 2005).

Η ONB από βλάβη του νεφρικού σπειράματος παρατηρείται στην οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Η ONB από βλάβη των αιμοφόρων αγγείων του νεφρού παρατηρείται λόγω μείωσης της νεφρικής αιμάτωσης και του GFR. Τέλος, ONB από βλάβη του διάμεσου ιστού προκαλείται από λοιμώξεις ή αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα (Makris and Spanou, 2016).

6.3. ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Τα μετανεφρικά αίτια σχετίζονται με απόφραξη της ροής των ούρων και ευθύνονται για το 5% έως 15% των περιπτώσεων ONB της κοινότητας (Needham, 2005 ; Albright, 2001). Η μετανεφρική ONB συμβαίνει λόγω απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος που οδηγεί σε αύξηση της ενδοσωληναριακής πίεσης και σε μείωση του GFR. Επιπρόσθετη μείωση του GFR προκαλείται από οίδημα στο ουροποιητικό σύστημα που συνοδεύεται από μείωση της ροής αίματος στους νεφρούς και φλεγμονή. Απόφραξη σε οποιοδήποτε σημείο, από το νεφρικό σωληνάριο έως και την ουρήθρα, μπορεί να προκαλέσει μετανεφρική ONB. Εάν η απόφραξη εντοπίζεται πάνω από το ύψος της ουροδόχου κύστης, πρέπει να περιλαμβάνει και τους δύο νεφρούς ώστε να εκδηλωθεί σοβαρή βλάβη. Βέβαια, εάν υπάρχει υποκείμενη νεφρική νόσος, η απόφραξη ενός νεφρού, είναι επαρκής συνθήκη για την εκδήλωση ONB. Η

απόφραξη είναι πιθανό να εκδηλωθεί ως ανουρία ή ως εναλλαγή πολουουρίας με ολιγουρία. Επιπρόσθετοι λόγοι παρεμπόδισης της εκροής των ούρων μπορεί να είναι οι κρύσταλλοι, η υπερτροφία του προστάτη, η χρήση καθετήρων, η παρουσία όγκων και οι στενώσεις. Η παρεμπόδιση είναι πιθανό να προέλθει και από την ύπαρξη νευρογενούς κύστης. Οι μετανεφρικές αιτίες είναι άμεσα αναστρέψιμες και η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια της εκάστοτε απόφραξης (Needham,2005). Οι προνεφρικές και οι μετανεφρικές συνθήκες εάν αντιμετωπιστούν εγκαίρως επιτρέπουν την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (Makris and Spanou, 2016). Τέλος τα μετανεφρικά αίτια επηρεάζουν κυρίως ηλικιωμένους και ηλικιακά νεότερους ασθενείς (Albright,2001).

Από τις τρεις κατηγορίες αιτιών της ONB μόνο η νεφρική ONB σχετίζεται με νόσο του νεφρού ενώ η προνεφρική και μετανεφρική ONB οφείλονται σε μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR) που προκλήθηκε ως αντιρρόπηση σε εξωγενείς παθολογικές αιτίες. Οι παθήσεις του σπειράματος ευθύνονται για το 10% των περιπτώσεων ONB (Fenoglio et al., 2019).

7. ΑΙΤΙΑ ONB ΣΤΗ ΜΕΘ

7.1. ΙΣΧΑΙΜΙΑ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ

Ο σημαντικός βαθμός μείωσης της αιμάτωσης των νεφρών επάγει ισχαιμία στους νεφρούς με επακόλουθη επαγωγή σειράς γεγονότων που καταλήγουν στη βλάβη των νεφρικών κυττάρων. Η οξεία νεφρική βλάβη διακρίνεται στο στάδιο της έναρξης, της επέκτασης, της συντήρησης και τέλος της ανάκτησης. Στο στάδιο της έναρξης, τα κύτταρα του παρεγχύματος, είτε υφίστανται βλάβη σε βαθμό άμεσης κατάρρευσης με αποτέλεσμα τη νέκρωση, είτε παρατηρείται έναρξη του μηχανισμού προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, δηλαδή απόπτωση. Επίσης, επάγεται σωληναριακή απόφραξη, αύξηση της σπειραματικής πίεσης με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση σχηματισμού του υπερδιηθήματος του πλάσματος, ακόμη και οπισθοδρόμηση του τελευταίου (Glodowski and Wagener, 2015).

Η βλάβη των κυττάρων πυροδοτεί την έναρξη φλεγμονώδους απόκρισης και επιδεινώνεται με την επαναιμάτωση. Αυτό είναι το επονομαζόμενο στάδιο της επέκτασης, όπου κυριαρχεί η διήθηση των νεφρών από κύτταρα της φλεγμονής (κυρίως ουδετερόφιλα) και η έκκριση κυτταροκινών. Η αποκατάσταση της νεφρικής

δομής και λειτουργίας επέρχεται στη φάση της συντήρησης και της ανάκτησης μέσω διαδικασιών επιδιόρθωσης και κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Glodowski and Wagener, 2015).

Σε περίπτωση σοβαρής ισχαιμίας διαταράσσεται η επαναρρόφηση του νατρίου και τελικά ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης επάγοντας τη μείωση του ρυθμού της πειραματικής διήθησης (GFR). Εάν δεν πραγματοποιούνταν η μείωση του GFR τότε θα επέρχονταν αφυδάτωση και επακόλουθος θάνατος. Άρα μέσω της μείωσης του GFR επιτυγχάνεται ολιγουρία δίνοντας τη δυνατότητα στον οργανισμό να διατηρηθεί ζωντανός. Επιπρόσθετα, η βλάβη του ενδοθηλίου, η ενεργοποίηση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων σε αυτό οδηγεί σε αιμόσταση στα ενδονεφρικά αγγεία. Ακολουθεί ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος και του καταρράκτη πήξης του αίματος οδηγώντας σε ενδοαγγειακή πήξη και δυσχέρεια στη μεταφορά του οξυγόνου (Glodowski and Wagener, 2015).

7.2. ΣΗΨΑΙΜΙΑ

Η σηψαιμία, προσβάλλει συχνά τους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας προκαλώντας ONB στο 19% των ασθενών με μέτρια σήψη και στο 23% των ασθενών με σοβαρή σήψη, αλλά προκαλεί επίσης και γενικευμένη πολυοργανική δυσλειτουργία (Majumdar, 2010).

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της επαγόμενης από σηψαιμία ONB δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι περιλαμβάνει ισχαιμική βλάβη και επακόλουθη επαναιμάτωση, φλεγμονώδη αντίδραση, διαταραχή του καταρράκτη πήξης του αίματος και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Σηψαιμία που προκαλείται από Gram αρνητικό βακτήριο αποτελεί συχνή αιτία ONB. Αναλυτικά, προκαλείται αύξηση της συγκέντρωσης του λιποπολυσακχαρίτη LPS (ενδοτοξίνη) στο πλάσμα ο οποίος επάγει απελευθέρωση κυτταροκινών και μονοξειδίου του αζώτου που διασπείρονται σε ολόκληρο το σώμα. Ο LPS συνδέεται με την πρωτεΐνη δέσμευσης του LPS, τη λεγόμενη LBP, μέσω του λιπιδίου A του LPS. Το σύμπλεγμα LBP-LPS προσδένεται σε έναν συνυποδοχέα ο οποίος αλληλεπιδρά περαιτέρω με υποδοχείς των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των ουδετεροφίλων. Το σύμπλεγμα που σχηματίζεται συνδέεται με τα σωληναριακά

νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα που δέχονται τη δράση κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες που παράγονται ως απόκριση στον LPS είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), η ιντερλευκίνη (IL) -1 και η ιντερφερόνη.

Κατά τη σηψαιμία επάγεται η μεταγραφή και η μετάφραση του γονιδίου της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η αυξημένη συγκέντρωση του NO στη σηψαιμία επάγει συστηματική αγγειοδιαστολή που ευθύνεται για το σηπτικό σοκ που ακολουθεί. Επιπλέον η μείωση του όγκου αίματος ενεργοποιεί την παραγωγή αγγειοτενσίνης με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση, κατακράτηση νατρίου και νερού και τελική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Majumdar,2010).

Επιπρόσθετα στη σηψαιμία η συνυπάρχουσα ανορεξία, η αυξημένη απώλεια υγρών και η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών επάγει μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, μειώνοντας την αιμάτωση των νεφρών. Άμεση συνέπεια είναι η ισχαιμία του νεφρικού παρεγχύματος ακόμη και απουσίας υπότασης. Η ισχαιμία επιδεινώνεται με την εμφάνιση σηπτικού σοκ και προοδευτικά εξελίσσεται σε βλάβη ή νέκρωση των σωληναρίων. Τέλος, συχνά η σηψαιμία συνοδεύεται από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη που επιδεινώνει τη βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος. Είναι δικαιολογημένη επομένως η σύνδεση της σήψης με την ONB σε ασθενείς της ΜΕΘ. Οι ανωτέρω καταστάσεις σε συνδυασμό με την παρουσία υποκείμενων ασθενειών καθώς και τη χορήγηση ισχυρών φαρμάκων αυξάνουν ακόμη περισσότερο την πιθανότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (Perazella,2012).

7.3. ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗ

Η ραβδομυόλυση χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης μυοσφαιρίνης και σαρκοπλασματικών πρωτεϊνών στο αίμα λόγω νέκρωσης των σκελετικών μυών. Αυτές οι ουσίες ευθύνονται για την πρόκληση ONB καθώς έχουν την ικανότητα να διαπερνούν το σπείραμα και να επάγουν φλεγμονή, σωληναριακή απόφραξη, σωληναριακή βλάβη λόγω παραγωγής ROS (δραστικών ριζών οξυγόνου) και αγγειοσύσπληξη των νεφρικών αγγείων. Η ραβδομυόλυση εμφανίζεται έπειτα από έντονη άσκηση όπου οι απαιτήσεις του μεταβολισμού αυξάνονται κατακόρυφα, σε κληρονομικές ενζυμοπάθειες όπου παρατηρείται μειωμένη παραγωγή ενέργειας στα κύτταρα καθώς και σε συνθήκες αύξησης της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου

ασβεστίου. Η συνεχιζόμενη πίεση των μυών, π.χ. παραμονή για μεγάλο διάστημα σε σκληρό έδαφος ενός ατόμου σε κόμα ή ορισμένα φάρμακα όπως οι στατίνες ή οι μακρολίδες αποτελούν συνήθη αίτια ραβδομύλωσης. Το σύνδρομο μπορεί να υπάρχει σιωπηλά, απουσία δηλαδή συμπτωμάτων αλλά με παρουσία εργαστηριακών ενδείξεων όπως είναι η αυξημένη φωσφοκρεατίνη. Ένα ποσοστό της τάξης του 10% έως 50% των ασθενών με ραβδομύλωση θα εκδηλώσουν ONB (Maktis and Spanou, 2016).

7.4. ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Στο ηπατονεφρικό σύνδρομο όπως και στη σηψαιμία η οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται με λειτουργικές διαταραχές των νεφρών. Συγκεκριμένα παρατηρείται αγγειοδιαστολή των σπλαχνικών αγγείων με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ως αντίδραση στα εν λόγω γεγονότα επάγεται η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με επακόλουθο την ισχυρή νεφρική αγγειοσύσπαση που αποτελεί βασικό εύρημα στους ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο (Bellomo et al., 2012).

7.5. ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ

Η νεφροπάθεια IgA (IgAN), που αποτελεί ένα είδος σπειραματονεφρίτιδας είναι ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας αιματουρίας. Η αιματουρία διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών μέσω ποικίλων μηχανισμών. Η ONB μπορεί να προκληθεί από αιματουρία προερχόμενη από το νεφρικό σπείραμα. Η φαγοκυττάρωση ερυθρών αιμοσφαιρίων στα σωληναριακά κύτταρα επιφέρει σοβαρή βλάβη σε αυτά. Από τα ερυθροκύτταρα απελευθερώνονται παράγωγα της αιμοσφαιρίνης που εισέρχονται στα σωληναριακά κύτταρα, διαχωρίζονται σε ομάδες σφαιρίνης και αίμης επάγοντας φλεγμονή, ίνωση, οξειδωτικό στρες και κυτταρικό θάνατο. Κύριος στόχος της νεφρικής βλάβης που προκαλείται από την αιμοσφαιρίνη είναι τα ποδοκύτταρα τα οποία δυσλειτουργούν, υφίστανται απόπτωση και αποκολλώνται από το σπειραματικό τριχοειδές (Fenoglio et al., 2019).

Στα ούρα ασθενών με IgAN αιματουρία ανιχνεύθηκε microRNA (miRNA) με προέλευση από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το εν λόγω miRNA είναι υπεύθυνο για την

τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων των παρεγχυματικών κυττάρων επιδεινώνοντας τη νεφρική βλάβη (Fenoglio et al., 2019).

Σπειραματονεφρίτιδες όπως η IgAN, η νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθριματώδη λύκου, η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα προκαλούνται από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Τα ανοσοσυμπλέγματα βλάπτουν τα αγγεία του νεφρού και το παρέγχυμα λόγω ενεργοποίησης ανοσοκυττάρων της κυκλοφορίας και κυττάρων του νεφρού που φέρουν Fc υποδοχείς. Τα ενεργοποιημένα κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες και αγγειοδραστικές ουσίες δημιουργώντας προφλεγμονώδες περιβάλλον. Ακολουθεί και ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος και τελική προσβολή της μεμβράνης των κυττάρων με αποτέλεσμα περαιτέρω βλάβη τους και επιδείνωση της φλεγμονής (Fenoglio et al., 2019).

7.6. ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πληθώρα φαρμάκων που χορηγούνται σε ασθενείς στα πλαίσια της νοσηλείας τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας ευθύνονται για τοξικότητα των νεφρών και ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης. Στα πλέον χρησιμοποιούμενα νεφροτοξικά φάρμακα ανήκουν τα αντιβιοτικά (κυρίως οι αμινογλυκοσίδες και η κολλιστίνη), οι ανοσοκατασταλτικοί αναστολείς καλσινευρίνης, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι αναστολείς της καλσινευρίνης προκαλούν τοξικότητα στους νεφρούς λόγω πρόκλησης αγγειοσυστολής, μείωσης της σπειραματικής αιματικής ροής και του GFR. Οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν βλάβη στα σωληναριακά κύτταρα. Στα νεφρικά σωληνάρια εντοπίζονται οι υποδοχείς των αμινογλυκοσιδών (υποδοχείς μεγαλίνης) που διαθέτουν αρκετούς προσδέτες. Ο ανταγωνισμός των αμινογλυκοσιδών με αυτούς τους προσδέτες για τη σύνδεση στον υποδοχέα αυξάνει τη συγκέντρωση των πρώτων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφροτοξικότητας. Ωστόσο, η χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων σπάνια προκαλεί από μόνη της τοξικότητα εκτός και αν χορηγούνται σε αυξημένες δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Όμως εάν η χορήγηση τους συνδυάζεται με υπάρχουσα νεφρική διαταραχή, αφυδάτωση, σήψη ή υπόταση αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (Glodowski and Wagener, 2015).

7.7. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

Σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο στη ΜΕΘ διαταράσσεται η φαρμακοκινητική, δηλαδή, η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η κάθαρση του φαρμάκου. Η μεταβολή αυτή είναι αποτέλεσμα αλλαγών στη φυσιολογική λειτουργία διαφόρων οργάνων αλλά κυρίως των νεφρών και του ήπατος (Perazella,2012).

7.8. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια ιδιαίτερα όταν εμφανίζεται στην οξεία μορφή της συνήθως χρήζει φροντίδας στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Η καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει μείωση στην καρδιακή παροχή, αύξηση της νεφρικής φλεβικής πίεσης και συστηματική υπόταση οδηγώντας σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης. Ένας πρόσφατα χρησιμοποιούμενος όρος που χαρακτηρίζει την εν λόγω κατάσταση είναι το “οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο”. Η σωληναριακή βλάβη και η νέκρωση επιδεινώνουν την κατάσταση (Perazella,2012).

7.9. ΟΞΕΙΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ

Φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες, τα αντιμυκητιασικά, καθώς και η χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα στη ΜΕΘ και αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης οξείας βλάβης των σωληναρίων. Επιπλέον, σωληναριακή βλάβη που οφείλεται σε κρυστάλλους ή απόφραξη του αυλού παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλεβίως acyclovir, ciprofloxacin και methotrexate (Perazella,2012).

7.10. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Αρκετοί ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Η παθοφυσιολογία της ηπατικής ανεπάρκειας ομοιάζει με της σηψαιμίας και χαρακτηρίζεται από συστηματική αγγειοδιαστολή και αγγειοσυστολή των νεφρικών αγγείων. Αύξηση της νεφρικής φλεβικής πίεσης επάγεται και λόγω παρουσίας ασκίτη. Η μειωμένη αιματική ροή στους νεφρούς και η αύξηση της νεφρικής φλεβικής πίεσης είναι πιθανό να οδηγήσουν σε ONB ιδιαίτερα εάν

συνδυαστούν με νεφροτοξικά φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Στην ηπατική ανεπάρκεια διαταράσσεται ο μεταβολισμός των ηπατικών φαρμάκων και η φαρμακοκινητική με αποτέλεσμα τη δημιουργία πρόσφορου εδάφους για την ανάπτυξη ONB (Perazella,2012).

7.11. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σε ασθενείς της ΜΕΘ καταγράφονται αρκετά περιστατικά χρόνιας νεφρικής νόσου η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), πρωτεϊνουρία για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ONB. Στη χρόνια νεφρική νόσο μειώνεται το λειτουργικό παρέγχυμα των νεφρών καθώς και ο αριθμός των λειτουργικών νεφρών αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ONB λόγω νεφροτοξικών φαρμάκων καθώς η φαρμακοκινητική και η ικανότητα απέκκρισης των φαρμάκων διαταράσσεται σημαντικά. Επιπλέον μειώνεται η ικανότητα τόσο των νεφρών όσο και του ήπατος για απέκκριση των φαρμάκων. Χαρακτηριστική είναι η μείωση της δραστηριότητας των ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 που είναι επιφορτισμένα με τον μεταβολισμό των φαρμάκων στο ήπαρ. Επομένως, φάρμακα που φυσιολογικά μεταβολίζονταν στο ήπαρ, θα συσσωρευτούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις, αυξάνοντας τη τοξική τους επίδραση (εάν έχουν) στον ηπατικό ιστό, ευνοώντας την ανάπτυξη συστηματικής τοξικότητας και ONB (Perazella,2012).

7.12. ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Ως παρενέργειες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είτε συνέπειες της κακοήθειας αυτής καθαυτής είναι πιθανό να αναπτυχθούν τα ακόλουθα: σηψαιμία, πνευμονική εμβολή, καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της αιμάτωσης των νεφρών, ισχαιμία, βλάβη ή νέκρωση των σωληναρίων και του παρεγχύματος καθώς και τραυματισμός του παρεγχύματος από διήθηση του όγκου. Οι ανωτέρω καταστάσεις αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ONB από διάφορα φάρμακα όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα χημειοθεραπευτικά ή από τη χορήγηση ακτινοβολίας (Perazella,2012).

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται συγκεντρωτικά η κατηγοριοποίηση των αιτίων, η εκάστοτε διαταραχή και η πιθανή αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης.

Πίνακας 1: Αίτια οξείας νεφρικής βλάβης

Κατηγορία	Διαταραχή	Πιθανή αιτία
Προνεφρικά αίτια	Υποογκαιμία	Αιμορραγία Μείωση όγκου Νεφρική απώλεια υγρών(αυξημένη διούρηση)
	Μείωση καρδιακής λειτουργίας	Καρδιακή ανεπάρκεια
	Συστηματική αγγειοδιαστολή	Gram ⁻ βακτηριαίμια Κίρρωση Αναφυλαξία
	Αύξηση αγγειακών αντιστάσεων	Ηπατονεφρικό σύνδρομο ΜΣΑΦ Φάρμακα που προκαλούν νεφρική αγγειοσυστολή(cyclosporin)
Νεφρικά αίτια	Σωληναριακά	Νεφρική ισχαιμία Νεφροτοξικά φάρμακα Ενδογενείς τοξίνες(μυοσφαιρίνη)
	Σπειραματικά	Σπειραματονεφρίτιδα
	Αγγειακά	Στένωση νεφρικής αρτηρίας Θρόμβωση
Μετανεφρικά	Υπερτροφία προστάτη Κρύσταλλοι Όγκοι Στενώσεις	

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Πηγή : (Makris and Spanou,2016)

8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ONB

Για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης απαιτείται τόσο εργαστηριακός έλεγχος για την ανάλυση των ούρων και του αίματος ώστε να προσδιοριστούν τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, η παραγωγή ούρων και η κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa) όσο και νέοι βιοδείκτες, χρήση απεικονιστικών τεχνικών και βιοψίας (Rahman et al., 2012).

8.1. ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΟΡΟΥ

Η κρεατινίνη του ορού έχει μοριακό βάρος 113 Da και είναι ένας μεταβολίτης της κρεατίνης. Η κρεατίνη είναι αζωτούχο οργανικό οξύ, που διευκολύνει τη σύνθεση του ATP στους μυς με στόχο την παροχή μεγάλου ποσού ενέργειας για σύντομο χρονικό διάστημα. Η βιοσυνθετική πορεία της κρεατίνης ξεκινά από τα αμινοξέα γλυκίνη και αργινίνη και λαμβάνει χώρα στους νεφρούς, το ήπαρ και το πάγκρεας. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο ρυθμός παραγωγής της κρεατινίνης αντισταθμίζεται από το ρυθμό της αποβολής της μέσω των νεφρών. Επιπλέον, η κρεατινίνη έχει την ικανότητα διήθησης μέσω των νεφρικών σπειραμάτων (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού ή η μείωση της παραγωγής των ούρων θέτουν την διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Όπως αναφέρεται και ανωτέρω ο ορισμός της ONB βασίζεται στα κριτήρια RIFLE (2004), στα κριτήρια AKIN (2007) και στο συνδυασμό των δύο κριτηρίων που οδήγησε στη δημιουργία της σταδιοποίησης κατά KDIGO (2012). Επομένως, για τη διάγνωση της ONB απαιτείται αύξηση στην κρεατινίνη του ορού κατά 0,3 mg/dl σε 48 ώρες ή αύξησή της κατά μιάμιση τουλάχιστον φορά πάνω από την αρχική τιμή μέσα σε διάστημα 7 ημερών. Παρατηρήθηκε ότι όταν πληρούνται και τα δύο κριτήρια, τότε ο κίνδυνος θανάτου ή η ανάγκη νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης (RRT) ήταν αυξημένα (Ostermann and Joannidis, 2016).

Μία ραγδαία άνοδος των επιπέδων της κρεατινίνης ορού αντανακλά οξεία βλάβη και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ενώ μία σταδιακή αύξηση που διαρκεί έως και βδομάδες ή μήνες μαρτυρά υποξεία ή χρόνια διαταραχή (Rahman et al., 2012).

8.2. ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Ο ορισμός της κλασματικής απέκκρισης νατρίου FENa δίνεται από τον τύπο $FENa = 100 \times [(νάτριο \text{ ούρων} \times \text{κρεατινίνη ορού}) / (\text{νάτριο ορού} \times \text{κρεατινίνη ούρων})]$ και αποτελεί δείκτη που μπορεί να διακρίνει τις προνεφρικές από τις νεφρικές αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης. Εάν $FENa < 1\%$ τότε υποκρύπτεται προνεφρική αιτία της ONB, ενώ νεφρική αιτία αποκαλύπτεται εάν $FENa > 2\%$. Ωστόσο, σε περίπτωση θεραπείας με χρήση διουρητικών οι τιμές της FENa και η συσχέτισή τους με την αιτία της ONB τροποποιείται. Στη συγκεκριμένη κατάσταση μία τιμή της FENa μικρότερη από 35% αποκαλύπτει προνεφρική αιτία ενώ μία τιμή μικρότερη από 1% δεν υποδεικνύει προνεφρικά αίτια καθώς τέτοιες τιμές μπορεί να προκύψουν και σε περιπτώσεις ραβδομύλωσης, σπειραματονεφρίτιδας ή αποφρακτικής ουροπάθειας (Rahman et al., 2012).

8.3. ΤΑΙΝΙΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΟΥΡΩΝ

Σε ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη ONB, η χρήση ταινιών, έχει την ικανότητα να ανιχνεύει στα ούρα ερυθρά αιμοσφαίρια, πρωτεΐνες, λευκά αιμοσφαίρια, νιτρώδη και γλυκόζη ώστε να εντοπιστούν σπειραματικές ή σωληναριακές διαταραχές όπως σπειραματονεφρίτιδα που εκδηλώνεται με αιματουρία και πρωτεϊνουρία, οξεία πυελονεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από λευκά αιμοσφαίρια και νιτρώδη, ή διάμεση νεφρίτιδα (Ostermann and Joannidis, 2016).

8.4. ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΟΥΡΩΝ

Η μικροσκοπία των ούρων απαιτεί δείγμα ούρων που έχει συλλεχθεί πρόσφατα αλλά όχι δείγμα που προέρχεται από καθετήρα. Αποτελεί μία τεχνική που δεν ακολουθείται συχνά στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Ωστόσο, η χρήση της μπορεί να διαγνώσει σπειραματική (παρουσία παραμορφωμένων ερυθροκυττάρων) ή σηπτική ONB. Επιπλέον, η μικροσκοπία ούρων παρέχει πληροφορίες για οξεία νεφρική βλάβη που οφείλεται σε δηλητηρίαση από ουσίες που δημιουργούν κρυστάλλους οξαλικού, ή σε λύση όγκου που μπορεί και πάλι να οδηγήσει σε συσσώρευση κρυστάλλων (Ostermann and Joannidis, 2016).

8.5. ΑΛΛΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Στα πλαίσια του εργαστηριακού ελέγχου μπορεί να μετρηθούν :η κινάση της κρεατίνης του ορού και η μυοσφαιρίνη όταν τίθενται ανάγκη ελέγχου για ραβδομύλυση, η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) εάν ενέχεται κίνδυνος θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (TTP)), η τροπονίνη σε περιπτώσεις καρδιονεφρικού συνδρόμου ή η πραγματοποίηση ηλεκτροφόρησης για πρωτεΐνες του ορού ή των ούρων όταν τίθεται υπόνοια νεφρικού μυελώματος (Ostermann and Joannidis, 2016).

8.6. ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΟΡΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ένα βασικό μειονέκτημα των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού καθώς και της παραγωγής ούρων είναι ότι αποτελούν ενδεικτικά της εκκριτικής λειτουργίας του νεφρού χωρίς να πληροφορούν για την ενδοκρινική, μεταβολική ή ανοσολογική του κατάσταση. Επιπρόσθετα, οι εν λόγω δείκτες δεν παρουσιάζουν ειδικότητα για τους νεφρούς με αποτέλεσμα να καταγράφονται περιπτώσεις ασθενών που ενώ πληρούν τα κριτήρια στην πραγματικότητα δεν πάσχουν από οξεία νεφρική βλάβη και το αντίθετο, δηλαδή άτομα με σαφή κλινική εικόνα ONB δεν ακολουθούν τα κριτήρια που σχετίζονται με την κρεατινίνη του ορού και την ποσότητα των ούρων (Ostermann and Joannidis, 2016).

Επιπλέον, για να παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσής της κρεατινίνης στον ορό, μετά από νεφρική διαταραχή, απαιτείται μεγάλο διάστημα από 24 έως και 36 ώρες. Επίσης, η κρεατινίνη του ορού συχνά δεν είναι ικανή να παρουσιάσει μία μείωση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε άτομα με σηψαιμία, νόσο του ήπατος, ή απώλεια μυϊκού ιστού. Συχνά, διάφορα φάρμακα που χορηγούνται σε ασθενείς ανταγωνίζονται την κρεατινίνη όσον αφορά στην έκκριση μέσω των σωληναρίων. Επομένως, σε τέτοιες περιπτώσεις είναι πιθανό να διαταραχθεί η συγκέντρωση της κρεατινίνης χωρίς όμως αυτή η διαταραχή να αντανάκλα διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών. Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού προσδιορίζονται με μονάδες συγκέντρωσης, επομένως εξαρτώνται και από τον όγκο του αίματος. Είναι επόμενο, μία μεταβολή του ενδαγγειακού όγκου να διαταράξει τον προσδιορισμό της

συγκέντρωσης της κρεατινίνης και κατ' επέκταση τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Ο χαρακτηρισμός μιας νεφρικής διαταραχής ως οξεία νεφρική βλάβη χρησιμοποιώντας ως κριτήριο την κρεατινίνη του ορού προϋποθέτει τη γνώση μιας τιμής αναφοράς της κρεατινίνης, η οποία θα ήταν βοηθητικό να είχε προσδιοριστεί πριν από την εμφάνιση της διαταραχής (υπό φυσιολογικές, δηλαδή, συνθήκες). Τις περισσότερες φορές όμως η εν λόγω τιμή είναι άγνωστη, οπότε καταφεύγουν στον προσδιορισμό της θεωρώντας έναν ρυθμό σπειραματικής διήθησης της τάξης των 75 ml / min ανά 1,73 m². Όπως είναι αναμενόμενο, μία τέτοια υπόθεση οδηγεί σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης (Ostermann and Joannidis, 2016).

Όταν η νεφρική λειτουργία πραγματοποιείται φυσιολογικά, μία αύξηση στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού κατά 0,3 mg/dl, μπορεί πράγματι να αντανακλά μείωση του GFR. Ωστόσο, σε καταστάσεις μη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, όπως όταν συνυπάρχει χρόνια νεφρική νόσος, είναι πιθανό η αύξηση στην κρεατινίνη να αντανακλά μία επουσιώδη μεταβολή του GFR. Τέλος, η συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού δεν μπορεί να αποκαλύψει εάν ο ασθενής βρίσκεται στο στάδιο της εξέλιξης ή της αποδρομής της νόσου (Ostermann and Joannidis, 2016).

8.7. ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΥΡΩΝ ΩΣ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ONB

Η παραγωγή και η ποσότητα των ούρων χρησιμοποιούνται ως δείκτες για τη διάγνωση της ONB όμως είναι σημαντικό να τονιστεί ότι όπως ακριβώς και η κρεατινίνη δεν χαρακτηρίζονται από ειδικότητα για τη νεφρική λειτουργία. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί στοιχειώδης παραγωγή ούρων μέχρι τα τελικά στάδια της νεφρικής βλάβης και το αντίθετο, δηλαδή σημαντική ολιγουρία που δεν οφείλεται απαραίτητα σε νεφρική βλάβη αλλά σε φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού έπειτα από νηστεία, υπογκαιμία, χειρουργική επέμβαση, στρες ή τραύμα. Στις συγκεκριμένες συνθήκες επάγεται η παραγωγή της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) που οδηγεί σε σημαντική μείωση της παραγωγής των ούρων καθώς και συμπίκνωση τους. Ωστόσο, σύμφωνα με τα κριτήρια KDIGO η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να διαγνωστεί έπειτα από ολιγουρία τουλάχιστον έξι ωρών, κριτήριο το οποίο αμφισβητείται από την επιστημονική κοινότητα που προτείνει παράταση της περιόδου

της ολιγουρίας στις δώδεκα ώρες τουλάχιστον. Τέλος, η παραγωγή των ούρων με βάση το βάρος ως κριτήριο για τη διάγνωση της ONB σε παχύσαρκους ασθενείς συχνά δεν είναι αποδοτική. Προτείνεται επομένως ο υπολογισμός να βασίζεται στο ιδανικό και όχι στο πραγματικό βάρος των ασθενών έτσι ώστε οι διαγνώσεις της ONB να μην υπερβαίνουν τις πραγματικές (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η επιστημονική κοινότητα καταφεύγει σταδιακά στη χρήση επιπλέον δεικτών για τη διάγνωση της ONB καθώς η κρεατινίνη του ορού και η ποσότητα των ούρων συχνά δεν ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Η ανάγκη για επιπρόσθετους δείκτες γίνεται ακόμη πιο έντονη όταν πρόκειται για ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας που παρουσιάζουν σηψαιμία, απώλεια μυϊκού ιστού διαταραχή του όγκου αίματος καθώς του ισοζυγίου υγρών (Ostermann and Joannidis, 2016).

8.8. ΝΕΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Οι νέοι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τους παραδοσιακούς δείκτες, δηλαδή την κρεατινίνη του ορού και την παραγωγή των ούρων. Κατ' αυτόν τον τρόπο παρέχονται και πληροφορίες όχι μόνο για την παρουσία της ONB αλλά και για την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και τα στάδια της νόσου. Οι βιοδείκτες για την οξεία νεφρική βλάβη κατηγοριοποιούνται σε δείκτες που δίνουν πληροφορίες για:

- τη σπειραματική διήθηση (κυστατίνη C ορού),
- το σωληναριακό στρες (δεσμευτική πρωτεΐνη 7 του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης (IGFBP-7), ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 (TIMP2)),
- τη βλάβη των σωληναρίων (λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετερόφιλη ζελατινάση (NGAL), μόριο νεφρικής βλάβης-1 (KIM-1), N-ακετυλ-β-D-γλυκοζαμινιδάση (NAG), πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων του ήπατος (L-FAB)),
- τη φλεγμονή των νεφρών (Ιντερλευκίνη-18).

Οι νέοι βιοδείκτες δίνουν τη δυνατότητα διάγνωσης της λεγόμενης "υποκλινικής ONB", δηλαδή έχουν τη δυνατότητα να διαγιγνώσκουν την βλάβη σε πρώιμα στάδια αρκετά πριν την αύξηση της κρεατινίνης του ορού (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η είσοδος των διαφόρων τύπων βιοδεικτών στη μελέτη και τον προσδιορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης μετατόπισε ουσιαστικά τη διάγνωση από το αμιγώς κλινικό στο μοριακό επίπεδο δίνοντας δυνατότητα πρόωμης διάγνωσης, ευνοώντας τους ασθενείς. Βέβαια, παρόλο που οι σταδιοποιήσεις κατά RIFLE, AKIN και KDIGO αδυνατούν να διαγνώσουν την ONB εγκαίρως δεν θα πρέπει να υποβιβάζεται η σημασία τους διότι έχουν συμβάλλει αποτελεσματικά στην πρόοδο του ορισμού και της διάγνωσης της ασθένειας (Ronco, 2016).

8.8.1. ΚΥΣΤΑΤΙΝΗ C

Η κυστατίνη C έχει γενική εντόπιση στους ιστούς και στα υγρά του σώματος καθώς παράγεται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα, έχει χαμηλό μοριακό βάρος και αποτελεί αναστολέα λυσοσωμικών πρωτεασών και πρωτεασών κυστεΐνης. Η κυστατίνη διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα, επαναρροφάται πλήρως από το εγγύς σωληνάριο, επομένως δεν εκκρίνεται στα ούρα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ωστόσο η ανίχνευση της κυστατίνης C στα ούρα υποδηλώνει σωληναριακή βλάβη και την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης σε ασθενείς με ONB και μάλιστα έως μία ημέρα νωρίτερα σε σύγκριση με τους συνηθισμένους, παραδοσιακούς δείκτες (Bagshaw and Bellomo, 2010 ; Κοκκόρης κ.α., 2012).

Επιπρόσθετα, αύξηση της κυστατίνης C κατά ένα ποσοστό της τάξης του 50 % σε ασθενείς που νοσηλεύονταν στη μονάδα εντατικής θεραπείας συνέβη μία με δύο ημέρες νωρίτερα από την αύξηση της κρεατινίνης στο ορό επομένως, η κυστατίνη C λειτούργησε ως προγνωστικός δείκτης στην εμφάνιση της ONB. Έπειτα από σύγκριση της κυστατίνης C με το NGAL ως προς την ικανότητα διάγνωσης ή ακόμη και πρόγνωσης της ONB έπειτα από καρδιοπνευμονική παράκαμψη φάνηκε ότι και οι δύο αποτελούν παρά πολλά υποσχόμενους δείκτες, ωστόσο, το NGAL παρουσίασε αύξηση νωρίτερα από την κυστατίνη C. Ορισμένα χαρακτηριστικά που λειτουργούν ως πλεονέκτημα της κυστατίνης C είναι η άμεση εμπορική διαθεσιμότητα ενός εύκολου και γρήγορου τεστ (Devarajan, 2007) καθώς και το γεγονός ότι δεν παρουσιάζει ισχυρή εξάρτηση από το φύλο, την ηλικία και τη μυϊκή μάζα. Ωστόσο, οι τιμές της κυστατίνης C μπορεί να διαταραχθούν σε ασθενείς με καρκίνο, δυσλειτουργία θυρεοειδούς και σε καπνιστές (Ostermann and Joannidis, 2016).

Τέλος, ορισμένοι επιστήμονες υποστηρίζουν την ανάγκη αντικατάστασης της κρεατινίνης από τη κυστατίνη C ως δείκτη της νεφρικής νόσου (Bonventre,2007).

8.8.2. NGAL

Η λιποκαλίνη που σχετίζεται με την ουδετερόφιλη ζελατινάση (NGAL) αποτελεί μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25-kDa που δεσμεύεται στη ζελατινάση η οποία παράγεται και απελευθερώνεται από κύτταρα του ήπατος, ουδετερόφιλα και νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους απόκρισης και οξείας νεφρικής βλάβης. Η έκφραση της NGAL παρουσιάζει σημαντική αύξηση σε μικρό χρονικό διάστημα έπειτα από νεφρική ισχαιμία ή επίδραση νεφροτοξικών παραγόντων (Bonventre,2007).

Η ανίχνευσή του στα ούρα ξεκινά άμεσα μέσα σε τρεις ώρες μετά από τη βλάβη, κορυφώνεται στις έξι ώρες και μπορεί να παραμείνει έως και πέντε ημέρες μετά τη βλάβη. Η συγκέντρωση της NGAL αυξάνεται λόγω ONB και στο πλάσμα του αίματος. Η NGAL διηθείται μέσω του σπειράματος και προσλαμβάνεται από το εγγύς σωληνάριο με ενδοκυττάρωση με τρόπο που εξαρτάται από τον υποδοχέα μεγαλίνης.

Επομένως, τόσο η NGAL των ούρων όσο και του πλάσματος αποτελούν δείκτες πρόγνωσης και διάγνωσης της ONB. Η λειτουργία της NGAL βασίζεται στην ικανότητά της να δεσμεύει σύμπλοκα σιδήρου-σιδηροφόρου. Φυσιολογικά, η NGAL δρα ως βακτηριοστατικός παράγοντας της φυσικής ανοσίας, όπου δεσμεύει τα σύμπλοκα σιδήρου-σιδηροφόρου και εμποδίζει την πρόσληψή τους από βακτήρια. Επιπλέον, η NGAL συμμετέχει στη μεταφορά σιδήρου στο αναπτυσσόμενο επιθήλιο του νεφρού (Alge and Arthur,2014).

Επιπρόσθετα η NGAL εκφράζεται υπό φυσιολογικές συνθήκες σε μικρές ποσότητες στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στο στόμαχο και στο παχύ έντερο. Η συγκέντρωση της NGAL αυξάνεται σε περιπτώσεις λοίμωξης από βακτήρια, στα πτύελα ασθματικών ασθενών ή ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή στο υγρό που προέρχεται από τους βρόγχους ασθενών με εμφύσημα (Devarajan,2007).

Σε ασθενείς της MEΘ με επιβεβαιωμένη ONB λόγω σήψης, ισχαιμίας ή νεφροτοξικών ουσιών η NGAL του πλάσματος και των ούρων αυξήθηκαν κατά δέκα και εκατό φορές αντίστοιχα από τη βασική τιμή τους. Επιπλέον, αυτή η αύξηση στην

NGAL του πλάσματος και των ούρων συσχετίστηκε μεν με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης ορού αλλά η τελευταία εμφάνισε αύξηση μεταγενέστερα. Η NGAL αποτελεί αξιόπιστο δείκτη διάγνωσης της ONB ωστόσο, η υποκείμενη νεφρική νόσος ή οι διάφορες λοιμώξεις (συστημικές και ουροποιητικές) μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της NGAL ως δείκτη (Devarajan,2007).

8.8.3. KIM-1

Το μόριο νεφρικής βλάβης -1 (KIM-1) κωδικοποιεί μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης μοριακού βάρους 38,7 kD, (Alge and Arthur,2014) το εξοκυτταρικό τμήμα της οποίας ομοιάζει με ανοσοσφαιρίνη. Επιπλέον, φέρει τμήμα πλούσιο σε θρεονίνη, σερίνη και προλίνη που ομοιάζει με τη βλεννίνη. Η χαρακτηριστική του δομή μαρτυρά πιθανή συμμετοχή σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων. Πειραματικά δεδομένα σε περιπτώσεις ONB αποκάλυψαν σημαντική αύξηση των μεταγράφων (mRNA) που κωδικοποιούν για την εν λόγω γλυκοπρωτεΐνη ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες η έκφραση του KIM-1 στους νεφρούς διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα. Η πρωτεΐνη KIM-1 χρησιμεύει ως πρώιμος δείκτης της ONB καθώς πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συγκέντρωσή της αυξάνει νωρίτερα από τη συγκέντρωση των συμβατικών βιοδεικτών (κρεατινίνη ορού, ουρία) καθώς μπορεί να ανιχνευθεί, μέσα σε 48 ώρες από τη βλάβη, στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου (Bonventre,2007 ; Alge and Arthur,2014).

Επιπλέον, η παρουσία του KIM-1 στα ούρα παρέχει την ικανότητα διάκρισης ανάμεσα σε προνεφρική και νεφρική ONB. Ένα πλεονέκτημα του KIM-1 σε σχέση με την NGAL είναι ότι παρέχει αυξημένη ειδικότητα για τη διάγνωση της νεφρικής ισχαιμίας ή της νεφρικής βλάβης λόγω νεφροτοξικών φαρμάκων και επιπλέον διατηρεί τη δραστηριότητά του ανεξαρτήτως της παρουσίας λοιμώξεων του ουροποιητικού. Σημειώνεται ωστόσο, ότι η NGAL λόγω της άμεσης εμφάνισής της είναι πιο ειδική στην πιο πρώιμη διάγνωση ενώ το KIM-1 παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα στα μετέπειτα στάδια της οξείας νεφρικής βλάβης (Devarajan,2007).

8.8.4. IL-18

Η ιντερλευκίνη- 18 (IL-18) είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη μοριακού βάρους 22-kD η οποία παράγεται σε πρόδρομη μορφή ως προ-κυτταροκίνη και στη συνέχεια διασπάται στην ώριμη μορφή της από την κασπάση -1 και αποτελεί μέλος

ενός πολυπρωτεϊνικού συμπλέγματος που ονομάζεται φλεγμονόσωμα (Alge and Arthur,2014).

Η συγκέντρωσή της αυξάνεται σημαντικά στα ούρα ατόμων που εμφανίζουν ONB. Επίσης, έχει αποδειχθεί μαζί με την NGAL ως ένας σημαντικός δείκτης για την πρόγνωση της ONB έπειτα από καρδιοπνευμονική παράκαμψη (Bonventre,2007).

Σε συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε, η συγκέντρωση της IL-18 στα ούρα ήταν αυξημένη μόνο σε ασθενής με ONB και όχι σε ασθενείς με άλλες νεφρικές διαταραχές όπως χρόνια νεφρική νόσο ή νεφρικό σύνδρομο. Η διάγνωση της ONB που βασίστηκε στα επίπεδα IL-18 των ούρων χαρακτηρίστηκε από 90% ευαισθησία και ειδικότητα. Η παρουσία της IL-18 αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη καθώς προηγείται της αύξησης της κρεατινίνης του ορού έως και 48 ώρες σε ασθενείς με ONB. Η IL-18 αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο διαγνωστικό δείκτη με αυξημένη ειδικότητα στην ONB που προκαλείται λόγω νεφρικής ισχαιμίας και επηρεάζεται ελάχιστα από νεφροτοξικούς παράγοντες ή λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Devarajan,2007).

8.8.5. NAG

Η N-ακετυλ-b-D-γλυκοζαμινιδάση (NAG) αποτελεί ένζυμο των λυσοσωμάτων, δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο το KIM-1 όπως έχει αποδειχθεί από πειραματικά δεδομένα και επιπλέον η παρουσία διαφόρων μετάλλων ή άλλων νεφροτοξικών παραγόντων μπορεί να αναστείλει τη δραστηριότητά του οπότε δεν ενδείκνυται η χρήση του σε τέτοιες περιπτώσεις (Bonventre,2007)

8.8.6. L-FABP

Το γονίδιο L-FABP κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων τύπου U των ούρων (L-FABP), μοριακού βάρους 14-kD που έχει ως κύριο σημείο εντόπισης το εγγύς σωληνάριο. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης στα ούρα αυξάνονται σημαντικά σε άτομα που αναπτύσσουν ONB έπειτα από χειρουργική επέμβαση καρδιάς. Επιπρόσθετα τα αυξημένα επίπεδα της L-FABP μπορούν να λειτουργήσουν και ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης ONB σε ασθενείς της MEΘ μέσα σε διάστημα μίας εβδομάδας (Alge and Arthur,2014).

8.8.7. TIMP-2

Ο ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 (TIMP-2) αποτελεί σημαντικό δείκτη για τη διάγνωση ONB δεύτερου ή τρίτου σταδίου κατά KDIGO μέσα σε διάστημα δώδεκα ωρών. Η ικανότητα του TIMP-2 ως διαγνωστικός δείκτης βασίζεται στο ρόλο του στην επαγωγή διακοπής του κυτταρικού κύκλου στο στάδιο G1 ώστε να αποτρέψει την απόπτωση έπειτα από νεφρική ισχαιμική βλάβη. Συγκεκριμένα, ο TIMP-2 συνδέεται με υποδοχείς που ενεργοποιούν μονοπάτια τα οποία έχουν ως τελικό στόχο την ενεργοποίηση του αναστολέα κυκλινοεξαρτώμενων κινασών που επάγουν τελικά την διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1 (Alge and Arthur,2014).

8.8.8. IGFBP7

Η δεσμευτική πρωτεΐνη 7 του αυξητικού παράγοντα που ομοιάζει με ινσουλίνη (IGFBP7), αποτελεί μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 29-kD και είναι επίσης γνωστή με άλλες ονομασίες όπως αγγειομοντουλίνη ή παράγοντας προσκόλλησης προερχόμενος από όγκους ή παράγοντας διεγερόμενος από προστακυκλίνη. Η σημαντική αύξηση των επιπέδων στα ούρα μπορεί να προβλέψει και να διαγνώσει την ONB. Τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που υφίστανται βλάβη αυξάνουν την έκφραση της IGFBP7, η οποία καταστέλλει τη βλάβη μέσω αύξησης της έκφρασης μορίων (p21, p53) που επάγουν διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1 σε γειτονικά κύτταρα (Alge and Arthur,2014).

8.9. ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΩΝ

Έχει αναφερθεί ότι είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ιστολογικές αλλοιώσεις στους νεφρούς στα πλαίσια της ONB χωρίς ύποπτη αύξηση στα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού. Επομένως η βιοψία του νεφρού μπορεί να παρέχει πληροφορίες που δεν μπορούν να ληφθούν με άλλη διαδικασία αλλά είναι σημαντικές για τη διαπίστωση παρεγχυματικής ή σπειραματικής βλάβης (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η νεφρική βιοψία στα πλαίσια της ONB διενεργείται σε περιπτώσεις αιματουρίας ή ολιγουρίας ή έπειτα από απότομη έκπτωση των νεφρικών λειτουργιών.

Αποτελεί μία μέθοδο ικανή να αποκαλύψει την πιθανή αιτία όταν αυτή δεν εντάσσεται στις κατηγορίες των προνεφρικών ή μετανεφρικών αιτιών (Rahman et al., 2012).

Η βιοψία του νεφρού ενέχει τον κίνδυνο αιμορραγίας και αυξάνει την πιθανότητα αποφρακτικής ουροπάθειας, οξείας νεφρικής βλάβης, ανάγκης διακοπής της αιμορραγίας, και μετάγγισης. Αυτά τα γεγονότα αποτελούν την βασική αιτία περιορισμένης χρήσης της βιοψίας σε ασθενείς της ΜΕΘ. Άλλες πιθανές επιπλοκές μπορεί να είναι η αιματοουρία, τα αιματώματα(ιδιαίτερα συχνή επιπλοκή) ή τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια. Τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια δεν απαιτούν πάντα ιατρική παρέμβαση καθώς τις περισσότερες φορές απομακρύνονται από μόνα τους, ωστόσο η πιθανότητα εμφάνισης πόνου ή αιμορραγίας λόγω αυτών δεν είναι αμελητέα (Waikar and McMahon, 2018).

8.10. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Η τροποποίηση της ιστολογίας και της ανατομίας των νεφρών διαφέρει ανάλογα με το είδος της αιτίας που ευθύνεται για την ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης. Επομένως οι διάφοροι τύποι τεχνικών απεικόνισης αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για τη λήψη πληροφοριών σχετικών με τη νεφρική ανατομία (Kalantarinia, 2009).

8.10.1. ΥΠΕΡΗΧΟΣ

Ο νεφρικός υπέρηχος είναι σκόπιμο να διενεργείται σε άτομα που πάσχουν από οξεία νεφρική βλάβη και ιδιαίτερα σε άνδρες που ανήκουν σε ηλικιακά γηραιότερες ομάδες έτσι ώστε να αποκλειστεί η ύπαρξη κάποιας μετανεφρικής αιτίας όπως είναι για παράδειγμα η απόφραξη. Πιθανές εξωνεφρικές αιτίες απόφραξης διαγιγνώσκονται καλύτερα μέσω υπολογιστικής τομογραφίας (CT) ή μέσω απεικόνισης με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού (MRI) (Rahman et al., 2012).

Όμως είναι πιο συχνή η χρήση του υπερήχου ως η κύρια τεχνική απεικόνισης λόγω του γεγονότος ότι δεν αποτελεί επεμβατική μέθοδο, είναι απλός και εύκολος στη χρήση του για τους γιατρούς αλλά και ασφαλής για τους ασθενείς. Ο υπέρηχος είναι φορητός οπότε δίνει τη δυνατότητα χρήσης του σε ασθενείς τη ΜΕΘ και επιπλέον παρέχει υψηλή ποιότητα απεικόνισης των νεφρών. Το μέγεθος των νεφρών είναι μια

χρήσιμη πληροφορία που παρέχεται από τον υπέρηχο και είναι καθοριστικό για τη διάκριση ανάμεσα στην οξεία και στη χρόνια νεφρική νόσο καθώς στη δεύτερη αναμένεται μείωση του μεγέθους των νεφρών. Στα πλαίσια της οξείας νεφρικής βλάβης, η εύρεση διογκωμένων νεφρών μαρτυρά πιθανή παρουσία λεμφώματος, οξείας πολλαπλασιαστικής σπειραματονεφρίτιδας, σωληναριακής νέκρωσης ή παρουσία θρομβωμένων νεφρικών φλεβών. Το πάχος του νεφρικού φλοιού αποτελεί σημαντική παράμετρο στη διαφοροδιάγνωση της ONB και της χρόνιας νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα, η αύξηση του πάχους είναι αποτέλεσμα οιδήματος ή διήθησης. Αυξημένη πυκνότητα των νεφρών μπορεί να παρατηρηθεί στη σπειραματονεφρίτιδα ή στη διάμεση νεφρίτιδα. Μέσω του υπερήχου των νεφρών είναι δυνατόν να αποκλειστεί ως πιθανή αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης η απόφραξη της ουροφόρου οδού.

Μια άλλη κατηγορία υπερήχου του νεφρού είναι ο υπέρηχος Doppler ο οποίος δίνει πληροφορίες για την αιμάτωση των νεφρών και δυνατότητα μελέτης των ενδολοβιδιακών αρτηριών. Ωστόσο, η αξιοπιστία της μεθόδου βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη γνώση και στην ικανότητα χειρισμού του υπερήχου Doppler (Kalantarinia, 2009) και είναι ελάχιστα χρήσιμος στον επακριβή καθορισμό της αιτίας της οξείας νεφρικής βλάβης. (Ostermann and Joannidis, 2016).

8.10.2. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Μέσω της υπολογιστικής τομογραφίας δίνεται η δυνατότητα λήψης 3D εικόνων υψηλής ποιότητας. Μέσω της noncontrast CT επιτυγχάνεται η διάγνωση της νεφρολιθίασης καθώς παρέχει πληροφορίες για τις συντεταγμένες του λίθου, τη στένωση που προκαλεί χωρίς να απαιτείται χρήση παραγόντων αντίθεσης όπως δηλώνει και το όνομα της τεχνικής. Επομένως αποτελεί μια καλή τεχνική επιλογή για ασθενείς με ONB που πιθανώς οφείλεται σε απόφραξη από λίθο (Kalantarinia, 2009).

Η Contrast enhanced CT (υπολογιστική τομογραφία ενισχυμένης αντίθεσης) έχει την ικανότητα διάγνωσης πληθώρας περιπτώσεων όπως η παρουσία όγκων των νεφρών, η στένωση των νεφρικών αρτηριών και η βλάβη του παρεγχύματος του νεφρού. Έπειτα από τη χορήγηση του παράγοντα αντίθεσης είναι δυνατόν να προσδιοριστεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η αιμάτωση των νεφρών. Ένα βασικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η ανάγκη χρήσης παραγόντων

αντίθεσης που έχουν κατηγορηθεί για νεφροτοξική δράση. Επομένως παρά το μεγάλο εύρος διάγνωσης που προσφέρει η υπολογιστική τομογραφία ενισχυμένης αντίθεσης χρησιμοποιούνται οι μη ενισχυμένες τεχνικές κυρίως για ανίχνευση λίθων που ευθύνονται για την εκδήλωση της οξείας νεφρικής βλάβης και δεν εντοπίστηκαν με τη χρήση του υπερήχου (Kalantarina, 2009).

8.10.3. ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Το Τεχνήτιο (Tc) 99m είναι το ισότοπο επιλογής σε τεχνικές πυρηνικής ιατρικής καθώς παρέχει καλή ποιότητα απεικόνισης των νεφρών, χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας από άλλα ισότοπα και μικρή διάρκεια ημιζωής της τάξης των έξι ωρών (Kalantarina, 2009).

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) παρέχει συνδυαστικές πληροφορίες τόσο για τη δομή όσο και για τη λειτουργία των νεφρών. Μάλιστα, ο συνδυασμός δύο τεχνικών δηλαδή της υπολογιστικής τομογραφίας με το PET παρέχει τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά-χωρικά δεδομένα που βοηθούν στην επακριβή εντόπιση των βλαβών. Μελλοντική χρήση αυτών των τεχνικών στη διάγνωση της ONB θα επιτρέπει προσδιορισμό του GFR ή την παρουσία στένωσης των αρτηριών του νεφρού ή μεταβολές στην έκφραση των δραστικών ριζών οξυγόνου που επηρεάζουν την επιδιόρθωση των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη λόγω της ONB (Kalantarina, 2009).

8.10.4. ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΑΝΙΣΧΥΜΕΝΗΣ ΑΝΤΙΘΕΣΗΣ

Ο υπέρηχος ενισχυμένης αντίθεσης χρησιμοποιείται πλέον στον τομέα της καρδιολογίας. Οι παράγοντες αντίθεσης που χρησιμοποιούνται στη συγκεκριμένη τεχνική είναι καλύτεροι από όσους χρησιμοποιούνται στην υπολογιστική τομογραφία και στον μαγνητικό συντονισμό καθώς συμπεριφέρονται ως ερυθροκύτταρα και δεν διαχέονται πέραν των αγγείων. Προς το παρόν, η τεχνική δεν χρησιμοποιείται στη διάγνωση της ONB όμως πειραματικά δεδομένα έπειτα από μελέτες σε ασθενείς την χαρακτηρίζουν ως αποτελεσματική και εύχρηστη τεχνική για την ανίχνευση μεταβολών στη ροή του αίματος σε διαφορετικά τμήματα των νεφρών (Kalantarina, 2009).

Ο νεφρικός υπέρηχος αποτελεί την πιο ασφαλή μέθοδο για την απεικόνιση των νεφρών για αυτό άλλωστε χρησιμοποιείται σε ευρεία βάση ως εργαλείο διάγνωσης της οξείας νεφρικής βλάβης. Ο υπέρηχος ενισχυμένης αντίθεσης θα μπορούσε να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη μελέτη της ONB εάν αναπτυχθούν νέοι παράγοντες αντίθεσης που θα είναι λιγότερο τοξικοί για τους νεφρούς. (Kalantarinia, 2009).

9. ΠΡΟΛΗΨΗ ONB

9.1. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΓΡΩΝ

Η αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών είναι κρίσιμο να διατηρείται εντός των αποδεκτών ορίων, διότι οποιαδήποτε διαταραχή που οδηγεί σε υπόταση και μείωση του ενδοαγγειακού όγκου μπορεί να επιφέρει περιορισμό της νεφρικής αιμάτωσης και να οδηγήσει σε σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας και φυσιολογίας των νεφρών. Επομένως, εάν η διαταραχή παραμείνει για κάποιο χρονικό διάστημα, χάνεται η δυνατότητα διατήρησης της αιματικής ροής σε επίπεδο σταθερό και ανεξάρτητο από τις αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης (KDIGO,2012).

Η εξωγενής χορήγηση υγρών αποσκοπεί στην αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου που συχνά διαταράσσεται οδηγώντας σε υπογκαιμία. Η υπογκαιμία ανήκει στους παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης. Ωστόσο, η αποκατάσταση του μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου ενέχει κινδύνους και θα πρέπει να γίνεται με σύνεση και ταυτόχρονη παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης καθώς η ανεξέλεγκτη χορήγηση υγρών θα επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στον ασθενή (Joannidis et al., 2009 ; Joannidis et al., 2017).

Η αντιμετώπιση της υπογκαιμίας περιλαμβάνει τη χορήγηση 5% διαλύματος γλυκόζης, ισοτονικά ή ημι-ισοτονικά κρυσταλλοειδή καθώς και κολλοειδή. Η χρήση διαλυμάτων γλυκόζης αποσκοπεί στην υποκατάσταση του ελεύθερου νερού κυρίως όταν επικρατεί υπεροσμωτικότητα. Η πλέον συνήθης τακτική για την αντιμετώπιση του μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου είναι η χρήση ισοτονικών κρυσταλλοειδών. Ωστόσο, η υπερφόρτωση με γλώριο προκαλεί υπερχλωραιμική οξέωση και επακόλουθη σύσπαση των αγγείων του νεφρού καθώς και διαταραχή της αιματικής ροής σε άλλα όργανα όπως είναι για παράδειγμα το έντερο. Παρόλο που τα

κρυσταλλοειδή είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα για την αναπλήρωση των υγρών, έχουν την ικανότητα να προκαλούν αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου κατά 25 %, ενώ η χρήση των κολλοειδών έχει συνδεθεί με σημαντικότερη αύξηση του όγκου. Όμως τα κολλοειδή λόγω αυτής της ιδιότητας ενέχουν τον κίνδυνο υπερβολικής αύξησης του όγκου οδηγώντας σε υπερογκαιμία και εξίσου επικίνδυνες καταστάσεις όπως η δυσλειτουργία της πειραματικής διήθησης και η οσμωτική σωληναριακή βλάβη, κυρίως κατά τη σήψη (Joannidis et al., 2009 ; Joannidis et al., 2017).

Τα κολλοειδή που εμφανίζουν ευρύτερη χρήση είναι η αλβουμίνη, η ζελατίνη και οι δεξτράνες. Η χρήση της αλβουμίνης είναι περιορισμένη λόγω του υψηλού κόστους. Η επίδραση της ζελατίνης στην αποκατάσταση του μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου ήταν περιορισμένη σε σύγκριση με την αλβουμίνη. Ως βασικό πλεονέκτημα των ζελατινών κρίνεται η ασφάλεια που παρέχουν ως προς τη νεφρική λειτουργία καθώς δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβή αποτελέσματα, όμως έχουν βασικά μειονεκτήματα όπως ο αυξημένος κίνδυνος μετάδοσης prions και η εμφάνιση θρομβώσης ιδίως όταν χορηγούνται σε αυξημένες συγκεντρώσεις. Οι δεξτράνες αποτελούν πολυσακχαρίτες και έχουν μέγεθος που ομοιάζει με της αλβουμίνης. Έχουν αυξημένη δυνατότητα βελτίωσης του ενδοαγγειακού όγκου όμως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αναφυλαξίας, μεταβολές στην πήκτικότητα του αίματος καθώς και οξεία νεφρική βλάβη όταν η δοσολογία τους υπερβεί τα επιτρεπόμενα όρια (πάνω από 1,5 g /kg/24 ώρες) (Joannidis et al., 2009 ; Joannidis et al., 2017).

9.2. ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Η χορήγηση υγρών είναι ικανή να βελτιώσει την υποογκαιμία και να επαναφέρει τον ενδοαγγειακό όγκο σε αποδεκτά επίπεδα, όμως σε περιπτώσεις όπου η υπόταση δεν υποχωρεί προτείνεται η χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών (KDIGO, 2012). Συγκεκριμένα, η επίτευξη της βέλτιστης αιμάτωσης των νεφρών πραγματοποιείται με βελτίωση της καρδιακής παροχής, μέσω χορήγησης υγρών ή ινοτρόπων ουσιών ή χορήγηση αγγειοσταλτικών ουσιών ή νεφρικών αγγειοδιασταλτικών (Joannidis et al., 2017).

Η μέση αρτηριακή πίεση, θα ήταν ωφέλιμο να διατηρείται πάνω από 60-65 mmHg ώστε η αιμάτωση των νεφρών να παραμένει η βέλτιστη. Πράγματι, σε ασθενείς με σηπτικό σοκ η χορήγηση αγγειοσταλτικών ουσιών θα πρέπει να έχει ως στόχο μία

μέση αρτηριακή (MAP) 65-70 mmHg. Αντίθετα, σε περιπτώσεις σηπτικού σοκ σε χρόνια υπερτασικούς ασθενείς η πίεση στόχος θα πρέπει να βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα 80-85 mmHg καθώς μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτά τα επίπεδα πίεσης μειώνουν τον κίνδυνο πρόκλησης ONB ή την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Joannidis et al., 2017). Επιπλέον, σε περιπτώσεις που η συνήθης πίεση του αίματος του ασθενή είναι γνωστή, συνιστάται να εξατομικεύεται η ιδανική πίεση - στόχος (Joannidis et al., 2009).

Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται τακτικά ως αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες είναι η νοραδρεναλίνη (ή νορεπινεφρίνη) και η βαζοπρεσίνη που έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα (KDIGO,2012) .

Η νορεπινεφρίνη είναι η ουσία που χρησιμοποιείται πιο τακτικά για την πρόκληση αγγειοσύσπασης σε ασθενείς με αγγειοδιασταλτικό σοκ. Έχει προταθεί επίσης και η χρήση ντοπαμίνης. Αυτές οι δύο ουσίες δεν παρουσίασαν διαφορά μεταξύ τους στην αποτελεσματικότητα και στη θνησιμότητα, ωστόσο η νορεπινεφρίνη προκάλεσε λιγότερη ταχυκαρδία και αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με καρδιογενές σοκ.

Η βαζοπρεσίνη ή η τερλιπρεσίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση σοκ που ανθίσταται στην νορεπινεφρίνη καθώς αποτελεί αντιδιουρητική ουσία με ικανότητα πρόκλησης αγγειοσύσπασης. Έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τη διήθηση μέσω του σπειράματος και ότι το επίπεδο της αγγειοσυστολής βρίσκεται μετά το σπείραμα. Σε ασθενείς με σοκ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση χορηγείται νορεπινεφρίνη για την πρόκληση αγγειοσυστολής σε συνδυασμό με χορήγηση υγρών για την αντιμετώπιση της μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου. Παρατηρήθηκε επίσης ότι στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς, η χρήση της βαζοπρεσίνης ήταν πιο αποτελεσματική σε σχέση με την νορεπινεφρίνη καθώς μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης και την ανάγκη για νεφρική θεραπεία υποκατάστασης. Ωστόσο η προαναφερθείσα παρατήρηση απαιτεί περισσότερη διερεύνηση από τις επιστημονικές ομάδες (Joannidis et al., 2017).

9.3. ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κατά την πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης λόγω ισχαιμίας παρατηρείται σημαντική μείωση της νεφρικής αιμάτωσης καθώς έχει προηγηθεί ενεργοποίηση του

συμπαθητικού συστήματος και αύξηση της συγκέντρωσης ουσιών όπως αγγειοτενσίνη, προσταγλαδίνες και ενδοθηλίνη που παρουσιάζουν χαρακτηριστική αγγειοσυσπαστική δράση. Η χρήση αγγειοδιασταλτικών ουσιών σε τέτοιες περιπτώσεις αποσκοπεί στη νεφρική προστασία αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και ορισμένες παράμετροι. Καταρχάς, η χρήση αγγειοδιασταλτικών μπορεί να φέρει στην επιφάνεια κάποια λανθάνουσα υπογκαιμία καθώς λόγω της αγγειοδιαστολής που προκαλούν επιφέρουν υπόταση λόγω εξουδετέρωσης της αντισταθμιστικής σύσπασης. Η υπογκαιμία και η υπόταση είναι σημαντικές και κρίσιμες αμφοτέρως και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν άμεσα. Επιπλέον, παρατηρείται και βλάβη του ενδοθηλίου με συνέπεια, αγγειοδιασταλτικά που βασίζονται στο μονοξειδίο του αζώτου (ουσία με αγγειοδιασταλτική δράση) να κρίνονται ανεπαρκή (Joannidis et al., 2017).

Δεδομένα του παρελθόντος, υποστήριζαν ότι η χρήση χαμηλής δόσης ντοπαμίνης, η λεγόμενη νεφρική δόση, θα μπορούσε να παρέχει προστατευτική δράση στους νεφρούς καθώς σε υγιή άτομα προκαλεί αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων, αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και νατριούρηση. Ωστόσο, αποτελέσματα νεότερων μελετών απέδειξαν ότι αυτά τα αποτελέσματα όχι μόνο δεν παρατηρούνταν σε ασθενείς με ONB αλλά και ότι υπήρξαν ενδείξεις επιβλαβών επιδράσεων της χαμηλής δόσης ντοπαμίνης (KDIGO,2012).

Το fenoldopam αποτελεί αγωνιστή του ντοπαμινεργικού υποδοχέα A1 με αποδεδειγμένη αγγειοδιασταλτική δράση τόσο στους νεφρούς όσο και συστημικά. Πραγματοποιήθηκε μελέτη της δράσης του σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ποικίλλουν. Παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι η χορήγηση του fenoldopam μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης της ONB, την ανάγκη για νεφρική θεραπεία υποκατάστασης καθώς και τα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας στους εν λόγω ασθενείς. Πιο πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση καρδιάς πρότειναν ότι η χρήση του fenoldopam παρουσίασε μόνο χαμηλότερο κίνδυνο ONB αλλά αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης υπότασης. Τέλος, αναφέρονται και μελέτες που δεν αποκάλυψαν καμία προστατευτική δράση σε αντίστοιχους ασθενείς. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) παράγεται από τον καρδιακό κόλπο ως απόκριση σε αύξηση της πίεσης προκαλώντας αύξηση του GFR, νατριούρηση και υπόταση εξαρτώμενη από τη χορηγούμενη δόση. Η χρησιμότητά του στην πρόληψη

της οξείας νεφρικής βλάβης είναι αμφιλεγόμενη με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων (Joannidis et al., 2017).

9.4. ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Μία από τις πρώιμες ενδείξεις της νεφρικής βλάβης είναι η μείωση των επιπέδων της διούρησης σε σημείο είτε ολιγοουρίας είτε πλήρους ανουρίας. Στο παρελθόν επικρατούσε η άποψη ότι η χρήση διουρητικών θα μπορούσε να αναστρέψει την κατάσταση και να υποβοηθήσει την αντιμετώπιση της ONB. Είναι γεγονός ότι σε θεωρητικό υπόβαθρο η χορήγηση διουρητικών αγκύλης προλαμβάνει την απόφραξη (καθώς απομακρύνουν νεκρωτικό υλικό που θα μπορούσε να προκαλέσει απόφραξη στα σωληνάρια (KDIGO,2012)), μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου στο νεφρικό μυελό και βελτιώνει τη νεφρική αιμάτωση. Πληθώρα μελετών έχουν διερευνήσει την επίδραση των διουρητικών κυρίως σε ασθενείς έπειτα από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Στις μελέτες αυτές όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε ευεργετική δράση της χρήσης διουρητικών αλλά σημειώθηκαν υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης μετά την επέμβαση ιδιαίτερα σε ασθενείς που λάμβαναν φουροσεμίδα (Joannidis et al., 2009; Joannidis et al., 2017). Άρα η χρήση της φουροσεμίδης περιορίζεται στην αποκατάσταση της υπερκαλαιμίας, υπερασβεστιαμίας, καθώς και των διαταραχών του ισοζυγίου των υγρών (KDIGO,2012). Επομένως, συνιστάται η αποφυγή χρήσης διουρητικών αγκύλης στα πλαίσια της πρόληψης της ONB (Joannidis et al., 2009; Joannidis et al., 2017).

9.5. ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας λαμβάνουν αρκετές φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες συχνά προκαλούν τοξική δράση στους νεφρούς. Οι αμινογλυκοσίδες, η κολλιστίνη και τα σκιαγραφικά αποτελούν τα πλέον συνηθισμένα φάρμακα η χρήση των οποίων έχει συνδεθεί με νεφροτοξικές επιδράσεις στους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας.

Οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς σωληναρίων. Στα νεφρικά σωληνάρια εντοπίζονται οι υποδοχείς των

αμινογλυκοσιδών (υποδοχείς μεγαλίνης) που διαθέτουν αρκετούς προσδέτες. Ο ανταγωνισμός των αμινογλυκοσιδών με αυτούς τους προσδέτες για τη σύνδεση στον υποδοχέα αυξάνει τη συγκέντρωση των πρώτων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφροτοξικότητας (Glodowski and Wagener,2015). Η τοξική τους δράση αυξάνεται όταν η χορηγούμενη δόση ξεπερνά την αποδεκτή συγκέντρωση, όταν το χρονικό διάστημα χορήγησης επιμηκύνεται πέραν του επιτρεπόμενου καθώς και όταν το θεραπευτικό σχήμα χορηγείται επαναλαμβανόμενα στον ασθενή χωρίς να έχει παρέλθει προηγουμένως ένα μεγάλο διάστημα μη χορήγησης του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, κλινικά στοιχεία του ίδιου του ασθενούς όπως η υποκείμενη νεφρική βλάβη ή η σηψαιμία σε συνδυασμό με υποογκαιμία επιδεινώνουν την κατάσταση. Οι υπερήλικες καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν και άλλα φάρμακα με τοξική δράση στους νεφρούς αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο βλάβης λόγω νεφροτοξικότητας. Τέλος, η πιθανότητα τοξικής επίδρασης των αμινογλυκοσιδών μπορεί να περιοριστεί εάν η χορήγησή τους περιλαμβάνει μία δόση ανά 24ωρο για σύντομο διάστημα αντί μικρότερων πολλαπλών δόσεων (KDIGO,2012).

Η κολλιστίνη είναι ιδιαίτερα νεφροτοξική και προκαλεί οξεία σωληναριακή νέκρωση. Το φάρμακο επαναροφάται έντονα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με αποτέλεσμα να υπάρχει μια σημαντική ενδοκυτταρική συσσώρευση αυτού. Αυτό οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση, μειωμένη νεφρική λειτουργία και ιστοπαθολογική βλάβη. Ο κίνδυνος εμφάνισης βλάβης αυξάνεται όταν συγχρηγοούνται και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα όπως διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα (Nation et al, 2019).

Τα σκιαγραφικά μέσα που ανήκουν στους παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση ONB είναι τα ιωδιούχα. Η τοξική τους δράση επιδεινώνεται από την παρουσία υποκείμενης νεφρικής νόσου, υποογκαιμίας, μεταβολικές διαταραχές με κυριότερη τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση ή την υπόταση, τη σηψαιμία καθώς και τη λήψη άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση της τοξικής επίδρασης διαδραματίζει η αυξημένη ηλικία καθώς και χαρακτηριστικά του ίδιου του σκιαγραφικού που χορηγείται. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι ο αυξημένος όγκος του σκιαγραφικού καθώς και η χρήση ιονικού ή υψηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικού. Σε περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου η χορήγησή τους θα πρέπει να συνδυάζεται με ενδοφλέβια χορήγηση ισότονων διαλυμάτων. Τέλος, η χρήση παραμαγνητικών

ουσιών δεν είναι επιβλαβής για τους νεφρούς γιατί δεν έχουν νεφροτοξική δράση (Σωτηρακόπουλος και Σωτηρακόπουλος, 2009 ; KDIGO,2012).

9.6. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης του αίματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης. Ο βασικός μηχανισμός πρόκλησης νεφρικής βλάβης λόγω υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνει την απόκριση στρες μέσω απελευθέρωσης κορτιζόλης και κατεχολαμινών. Συγκεκριμένα επάγεται οξειδωτικό στρες, καταστέλλεται η αγγειοδιαστολή και επέρχεται υποξία και ισχαιμία του νεφρικού μυελού. Η υπεργλυκαιμία είναι υπεύθυνη επίσης για την πρόκληση υπογλυκαιμίας αυξάνοντας τον κίνδυνο για ONB. Οι αυξομειώσεις του επιπέδου της γλυκόζης του αίματος ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ενεργοποίησης οξειδωτικού στρες σε σύγκριση με τη σταθερή χρόνια υπεργλυκαιμία (Nie et al., 2017).

Οι από του στόματος χορηγούμενοι παράγοντες για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας δεν προτείνονται λόγω της έλλειψης δεδομένων για την αποτελεσματικότητά και τις παρενέργειες σε οξείες καταστάσεις όπως είναι η ONB. Οι συχνότερες επιπλοκές σχετίζονται με πρόκληση υπογλυκαιμίας έπειτα από χορήγηση ινσουλίνης και γαλακτικής οξέωσης έπειτα από χορήγηση μετφορμίνης. Συγκεκριμένα η χρήση μετφορμίνης είναι απαγορευτική σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (Mendez et al., 2016).

Η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης μεταξύ 80 και 110 mg/dl μέσω χορήγησης ινσουλίνης ήταν αποδοτική στην πρόληψη εμφάνισης ONB σε ασθενείς έπειτα από καρδιοχειρουργική επέμβαση (Coleman et al., 2011).

Σε πειραματόζωα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1) μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικής οξείας νεφρικής βλάβης είτε μέσω διατήρησης της αιμοδυναμικής ισορροπίας είτε μέσω της επαγωγής μιτογόνων ή αντιαποπτωτικών διεργασιών σε σωληναριακά κύτταρα των νεφρών που έχουν υποστεί βλάβη (Joannidis et al., 2009).

Τέλος, σε μια συστηματική επανεξέταση υποστηρίχτηκε ότι η χρήση ινσουλίνης για τον περιορισμό των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα εντός των επιτρεπτών ορίων σε ασθενείς της MEΘ μείωσε την πιθανότητα θανάτου αλλά οδήγησε σε

αύξηση του κινδύνου λόγω υπογκαιμίας. Μία επακόλουθη μετα-ανάλυση υποστήριξε ότι η χρήση ινσουλίνης δεν μείωσε την πιθανότητα θανάτου ή την ανάγκη για αιμοκάθαρση αλλά μείωσε τον κίνδυνο ισχαιμίας και δεν παρατηρήθηκε κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Σύμφωνα με τους Lameire et al. η εφαρμογή πρωτοκόλλων για τον έλεγχο της γλυκόζης σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας θα πρέπει να γίνεται με σύνεση και αυξημένη προσοχή (Lameire et al., 2008).

9.7. ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Η ερυθροποιητίνη παράγεται από τους νεφρούς και ανήκει στην οικογένεια των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών. Φυσιολογικά συμμετέχει στη αιμοποίηση που λαμβάνει χώρα στον μυελό των οστών. Εδώ και κάποιες δεκαετίες απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε το γονίδιο της και παρήχθη η ανασυνδυασμένη μορφή της με ευρεία χρήση στην αντιμετώπιση της αναιμίας. Μελέτες σε πειραματόζωα προτείνουν ότι η ερυθροποιητίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως νεφροπροστατευτική ουσία στην οξεία νεφρική βλάβη λόγω της ικανότητας της να ελέγχει την επαγωγή απόπτωσης, αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδοτικών δράσεων (Zhao et al., 2015).

Οι πολυάριθμες δράσεις της ερυθροποιητίνης βασίζονται στο γεγονός ότι ο υποδοχέας της ερυθροποιητίνης εκφράζεται και σε άλλα όργανα, με τον νεφρό να αποτελεί ένα από αυτά. Συγκεκριμένα, στον νεφρό, ο υποδοχέας της ερυθροποιητίνης εντοπίζεται στα κύτταρα του εγγύς, του άπω και του αθροιστικού σωληναρίου. Η οδός μεταγωγής σήματος της ερυθροποιητίνης είναι η JAK / STAT5, που οδηγεί σε πυροδότηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της σύνθεσης του DNA. Η ερυθροποιητίνη έχει την ικανότητα να περιορίζει τη φλεγμονώδη απόκριση και την απόπτωση που επάγονται κατά την οξεία νεφρική βλάβη ευνοώντας την αποκατάσταση. Πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι η χρήση της ερυθροποιητίνης επέφερε βελτίωση της λειτουργίας των νεφρών καθώς και περιορισμό της εκτεταμένης σωληνιακής νέκρωσης και απόπτωσης περιορίζοντας την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, επάγοντας αποκατάσταση των σωληνιακών κυττάρων (Bernhardt and Eckardt, 2008).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών για τις ευεργετικές επιδράσεις της ερυθροποιητίνης στην οξεία νεφρική βλάβη, δεν μπορούν να αναπαραχθούν στις κλινικές δοκιμές τα ευρήματα των οποίων δεν αποδεικνύουν

μείωση της επίπτωσης ή της θνητότητας της ONB ή περιορισμό της ανάγκης για αιμοκάθαρση (Zhao et al., 2015).

Επιπλέον, σύμφωνα με τους Joannidis et al. τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής κλινικής μελέτης υποστήριξαν ότι αφενός η χρήση της ερυθροποιητίνης περιόρισε την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης αλλά αφετέρου συνοδεύτηκε από παρενέργειες. Ενδεικτικά αναφέρθηκε η υπέρταση, η σύσπαση των αγγείων των νεφρών και ο αυξημένος κίνδυνος θρομβώσεων οδηγώντας σε περιορισμό της χορήγησης ερυθροποιητίνης στα πλαίσια της πρόληψης της οξείας νεφρικής βλάβης (Joannidis et al., 2009).

9.8. ΡΑΒΔΟΜΥΟΛΥΣΗ

Η κύρια κλινική εικόνα ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη λόγω ραβδομυόλυσης είναι η υπογκαιμία. Η υπογκαιμία προκαλείται λόγω συσσώρευσης νερού στους μυς που έχουν υποστεί βλάβη. Επομένως η αναπλήρωση των υγρών αποτελεί την πιο άμεση αντιμετώπιση. Μεταξύ των ερευνητών επικρατεί διχογνωμία ως προς τη σύσταση του υγρού που θα χορηγηθεί για την αναπλήρωση. Παρόλο που διαπιστώνεται η ανάγκη για αναπλήρωση όγκου, η σύσταση του υγρού που χρησιμοποιείται παραμένει αμφιλεγόμενη. Κάποιοι ερευνητές συστήνουν τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου ή αλατούχου διαλύματος 0.45%. Στην περίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης που οφείλεται σε ραβδομυόλυση η στρατηγική που ακολουθείται ως προς τα διουρητικά αγκύλης είναι η ίδια με τις υπόλοιπες περιπτώσεις ONB, δηλαδή η χορήγηση τους προτείνεται να αποφεύγεται. Η μαννιτόλη ανήκει στην οικογένεια των ωσμωτικών διουρητικών και αυξάνει την απέκκριση των ούρων και κατ'επέκταση την απομάκρυνση νεφροτοξικών παραγόντων από τα σωληνάρια, ενώ βοηθάει και στην έξοδο του υγρού που έχει συσσωρευτεί στους μυς λόγω της βλάβης αντιμετωπίζοντας τελικά την υπογκαιμία. Τα αποτελέσματα της χορήγησης της μοννιτόλης έχουν προκύψει από πειραματικές μελέτες. Όσον αφορά στην κλινική πράξη και συγκεκριμένα στην ONB, η αποτελεσματικότητα των αντιδιουρητικών είναι αμφιλεγόμενη και θα πρέπει να αποφεύγεται σε όσους ασθενείς έχει διορθωθεί η υπογκαιμία (Bosch et al., 2009).

9.9. ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στα πλαίσια της πρόληψης της οξείας νεφρικής βλάβης λόγω καρδιοχειρουργικής επέμβασης ακολουθείται η αποκατάσταση των αιμοδυναμικών διαταραχών και συγκεκριμένα της υπογκαιμίας. Η χρήση διουρητικών, αντιφλεγμονωδών (N-ακετυλ-κυστεΐνη) και αγγειοδιασταλτικών δεν ενδείκνυται. Επιπρόσθετα η χορήγηση φαρμάκων με πιθανή νεφροτοξική δράση θα πρέπει να γίνεται με σύνεση, ακόμη και να αποφεύγεται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης. Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης και η διατήρηση των επιπέδων της στο αίμα εντός φυσιολογικών τιμών σχετίστηκε με περιορισμό της νεφρικής βλάβης (Schetz et al., 2008). Πριν από τη διενέργεια του χειρουργείου συνιστάται να μη χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς αγγειοτενσίνης και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα υπότασης. Για την αποφυγή της γαλακτικής οξέωσης αναστέλλεται και η χορήγηση της μετοφορμίνης (Ortega- Loubon et al., 2016).

10. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ RRT

10.1. ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο βασικός σκοπός της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης (RRT) είναι η αντιμετώπιση των διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας και φυσιολογίας που προκαλούνται στα πλαίσια της οξείας νεφρικής βλάβης. Δεδομένου ότι οι θεμελιώδεις λειτουργίες των νεφρών είναι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, καθώς και η απέκκριση παραπροϊόντων του μεταβολισμού και τοξινών, γίνεται αντιληπτό ότι οποιαδήποτε σοβαρή διαταραχή αυτών των λειτουργιών δύναται να αποτελεί ένδειξη έναρξης της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Ωστόσο δεν υπάρχει σαφής καθορισμός για την ιδανική χρονική στιγμή της έναρξης της RRT καθώς δεν έχουν προσδιοριστεί ούτε συγκεκριμένες τιμές κρεατινίνης ορού αλλά ούτε εάν είναι ορθό να ξεκινήσει η RRT σε πρώιμο ή πιο προχωρημένο στάδιο. Βέβαια, δεδομένα υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών και συνέβαλε στην αποκατάσταση της

νεφρικής λειτουργίας σε σημαντικό βαθμό. Αυτή η άποψη υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι οι συνέπειες της οξείας νεφρικής βλάβης, όπως είναι η ουραιμία, προκαλούν σοβαρές διαταραχές στον έλεγχο του μεταβολισμού, επομένως, μια πρόωμη αντιμετώπισή τους θα περιορίζε τις αρνητικές συνέπειες της ONB. Επιπλέον, η καθυστερημένη εφαρμογή της θεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα ή με ταχέως αναπτυσσόμενες ή ολιγουρικές μορφές της οξείας νεφρικής βλάβης (John and Eckardt, 2007).

Η ουρία και η κρεατινίνη αποτελούν τους παραδοσιακούς δείκτες που χρησιμοποιούνται ως ένδειξη της νεφρικής λειτουργίας και της αξιολόγησης της νεφρικής βλάβης. Όμως η συγκέντρωσή τους εξαρτάται από τον ενδοαγγειακό όγκο, τον ρυθμό σχηματισμού τους και τη σωληναριακή επαναρρόφιση. Σε περίπτωση υπερφόρτωσης του όγκου επάγεται μείωση των συγκεντρώσεών τους, επομένως, τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης στον ορό δεν αποτελούν αξιόπιστα κριτήρια για την “πρώιμη” ή “καθυστερημένη” έναρξη της RRT (Joannidis and Forni, 2011).

Η ιδιαίτερα πρόωμη έναρξη της RRT μπορεί να επιβαρύνει τους ασθενείς με μία θεραπεία που δεν θα ακολουθούσαν διότι θα μπορούσαν να ανακάμψουν χωρίς τη συγκεκριμένη παρέμβαση και τους κινδύνους που ενέχει (απώλεια βιταμινών, ιχνοστοιχείων και θρεπτικών ουσιών). Άρα στην πρόωμη έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι δυνητικές επιπλοκές της (Joannidis and Forni, 2011). Παρ’ όλα αυτά, συχνά οι κλινικοί ιατροί αποφασίζουν την έναρξη της θεραπείας σε πρώιμο στάδιο, αρκετά πριν την εμφάνιση σαφών κλινικών ενδείξεων βασίζοντας την απόφασή τους σε παράγοντες όπως η γενική κλινική εικόνα του ασθενούς, η ταχύτητα εξέλιξής της ή ηλικία και η κατάσταση της λειτουργίας και φυσιολογίας των νεφρών (Tolwani, 2012).

Αναλυτικά τα πλέον συνήθη κριτήρια με βάση τα οποία κρίνεται εάν απαιτείται η έναρξη της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης στα πλαίσια της ONB σε ασθενείς της ΜΕΘ είναι τα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης, η παραγωγή ούρων, η υπερφόρτωση του όγκου, η μεταβολική οξέωση και η διαταραχή των ηλεκτρολυτών (Joannidis and Forni, 2011).

10.2. ΟΥΡΑΙΜΙΑ, ΑΖΩΤΟ ΟΥΡΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ (BUN) ΚΑΙ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ΟΡΟΥ

Η παρουσία ουραιμικών συμπτωμάτων αποτελεί σαφή ένδειξη για την ανάγκη έναρξης RRT, όμως στη μονάδα εντατικής θεραπείας συνήθως η έναρξη της θεραπείας γίνεται νωρίτερα. Ωστόσο, τα συμπτώματα των αρχικών σταδίων περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, ανορεξία, δηλαδή συνήθη συμπτώματα ποικίλων παθολογικών καταστάσεων που συχνά προκαλούν σύγχυση. Επομένως, η σταδιακή εμφάνιση αζωθαιμίας αποτελεί συχνά το στοιχείο στο οποίο βασίζεται η έναρξη της RRT σε ασθενείς με ONB, ωστόσο δεν έχει καθοριστεί η ακριβής συγκέντρωση της ουρίας. Η έναρξη της RRT πριν από την εμφάνιση προφανών συμπτωμάτων, στα πλαίσια δηλαδή της προφύλαξης του ασθενούς, ορίστηκε από τον Teschan και τους συνεργάτες του. Έπειτα ορίστηκε ως συνιστώμενο κατώτατο όριο αζώτου ουρίας αίματος (BUN) για την έναρξη της θεραπείας τα 80 έως 100 mg/dl (η συγκέντρωση ουρίας κυμαίνεται από 29 έως 36 mmol/l). Έχει αποδειχτεί ότι υψηλές τιμές BUN έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε περιπτώσεις πνευμονίας, εγκεφαλικού επεισοδίου ή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Πιο πρόσφατα δεδομένα προτείνουν έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης όταν τα επίπεδα BUN προσεγγίσουν τα 50 mg/dl έως 110 mg/dl ή η κρεατινίνη του ορού τα 3,5 έως 5 mg/dl. Οι ανωτέρω τιμές όπως προαναφέρθηκε δεν είναι απόλυτες ή ιδανικές αλλά ανταποκρίνονται στα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα σύμφωνα με τις μελέτες (Joannidis and Forni, 2011).

10.3. ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΥΡΙΑ

Η υπερογκαιμία προκαλείται από αυξημένη κατακράτηση νερού ή άλατος και αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ONB. Συνεπώς, η υπερφόρτωση όγκου αποτελεί ένδειξη έναρξης της RRT. Επίσης, η ολιγουρία αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη που αυξάνει την ανάγκη για την έναρξη της θεραπείας αντιμετώπισης της νεφρικής βλάβης. Η ολιγουρία ευθύνεται και για την πρόκληση υπερογκαιμίας, και αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία έναρξης της RRT σε σύγκριση με την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού. Αντικείμενο αρκετών αναδρομικών μελετών ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ουρίας ως δείκτη έναρξης της θεραπείας σε σύγκριση με τους συμβατικούς δείκτες (ουρία και κρεατινίνη). Τα

αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι η RRT που ξεκίνησε σε πρώιμο στάδιο έπειτα από ολιγουρία οδήγησε σε μειωμένη θνητότητα σε σύγκριση με την εκκίνηση της RRT έπειτα από αύξηση των συμβατικών δεικτών σε μεταγενέστερο στάδιο (Joannidis and Forni, 2011).

10.4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ

Η διατήρηση των επιπέδων του καλίου εντός αποδεκτών ορίων εξαρτάται κυρίως από την απέκκρισή του μέσω των νεφρών επομένως η διαταραχή τους είναι συνήθης στην ONB. Υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί λόγω ραβδομυόλυσης, αιμόλυσης καθώς και ως παρενέργεια διαφόρων φαρμάκων. Η μη αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας μπορεί να επιφέρει ακόμη και θάνατο. Η RRT ανήκει στις πιθανές θεραπευτικές προσπελάσεις της υπερκαλιαιμίας αν και δεν έχει οριστεί σαφές κατώτατο όριο συγκέντρωσης καλίου που να υποδεικνύει την έναρξη της RRT. Ωστόσο η RRT δεν πραγματοποιείται σε τιμές καλίου στον ορό μικρότερες από 6,5 mmol/l όταν δεν υπάρχει κάποια άλλη ένδειξη που να υποδεικνύει την έναρξη της θεραπείας (Joannidis and Forni, 2011).

Επιπρόσθετα η υπερνατρίαμία καθώς και η υπονατρίαμία αποτελούν συχνές διαταραχές της ONB όμως δεν αποτελούν αιτίες έναρξης της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Αντιθέτως, σπάνιες αλλά σημαντικές ενδείξεις για την έναρξη της RRT αποτελούν η υπερασβεστιαμία, η υπερφωσφαταιμία και η υπερμαγνησιαμία . Η παρουσία σοβαρής υπερασβεστιαμίας εντοπίζεται στον υπερπαραθυρεοειδισμό και στην κακοήθεια και είναι πιθανό να προκαλέσει σωληναριακή απόφραξη και σοβαρή νεφρική βλάβη. Η RRT αποτελεί θεραπεία τελευταίας επιλογής για την οξεία υπερασβαστιαμία (Joannidis and Forni, 2011).

10.5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ

Η οξεοβασική ισορροπία ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από το νεφρό. Σε περίπτωση νεφρικής βλάβης αυξάνονται σημαντικά τα επίπεδα οργανικών οξέων στο πλάσμα με αποτέλεσμα την μείωση του pH. Η νεφρική θεραπεία υποκατάστασης δύναται να ρυθμίσει την οξέωση μέσω απομάκρυνσης της περίσσειας των μεταβολικών οξέων καθώς και μέσω της προσθήκης διττανθρακικού νατρίου. Ωστόσο

τα όρια που υποδεικνύουν την έναρξη της RRT στα πλαίσια της μεταβολικής οξέωσης δεν έχουν καθοριστεί με σαφήνεια. Πρακτικά, η παρουσία σοβαρής και ραγδαίως εξελισσόμενης οξέωσης αποτελεί ένδειξη για την έναρξη της RRT. Τέλος η RRT θα προστατέψει και τους πνεύμονες από τον υπεραερισμό που προκαλείται λόγω αύξησης των αναπνευστικών αναγκών εξαιτίας της μεταβολικής οξέωσης (Joannidis and Forni, 2011).

10.6. ΜΕΘΟΔΟΙ RRT

Για την αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης δεν έχει καθιερωθεί κάποια συγκεκριμένη φαρμακολογική θεραπεία, αντιθέτως, η υποστήριξη και η φροντίδα των ασθενών πραγματοποιείται μέσω της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Στη συγκεκριμένη θεραπεία παίζει κεντρικό ρόλο η παρουσία ημιδιαπερατής μεμβράνης μέσω της οποίας διέρχεται το νερό καθώς και διαλυμένες ουσίες ενώ τα παραπροϊόντα αποβάλλονται. Η εν λόγω διαδικασία πραγματοποιείται μέσω υπερδιήθησης, μεταφοράς και διάχυσης. Ο όρος υπερδιήθηση αναφέρεται στη καθοδηγούμενη από τη διαφορά πίεσης διέλευση του νερού του πλάσματος διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης. Οι όροι μεταφορά και διάχυση αναφέρονται στις διαλυμένες ουσίες και συγκεκριμένα στη μεταφορά τους διαμέσου της ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η μεταφορά όπως και η υπερδιήθηση απαιτεί την παρουσία βαθμίδωσης πίεσης ώστε να εξαναγκαστεί το νερό του πλάσματος να διέλθει μέσω της ημιδιαπερατής μεμβράνης όμως η διαφορά των δύο διεργασιών έγκειται στο ότι στη μεταφορά συμπαρασύρονται και διαλυμένες ουσίες μαζί με το πλάσμα. Η διάχυση αποτελεί διαδικασία κατά την οποία μεταφέρονται διαλυμένες ουσίες διαμέσου της μεμβράνης εφόσον υπάρχει βαθμίδωση συγκέντρωσης των διαλυμένων ουσιών μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης. Στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης η βαθμίδωση της συγκέντρωσης παρατηρείται μεταξύ του αίματος στη μία πλευρά της μεμβράνης και του διαλύματος ηλεκτρολύτη στην άλλη πλευρά (Tolwani, 2012).

Ωστόσο, παρά την κοινή γενική αρχή και μεθοδολογία της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης υπάρχει ένα ευρύ φάσμα τεχνικών που παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ο διαχωρισμός των τεχνικών έχει βασιστεί σε ποικίλα κριτήρια όπως είναι η διάρκεια της θεραπείας που τη διακρίνει σε συνεχή ή διαλείπουσα, ο βαθμός διαπερατότητας της μεμβράνης που κατηγοριοποιεί τις

τεχνικές σε υψηλής ή χαμηλής ροής καθώς και ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η κάθαρση που διαχωρίζει τις τεχνικές σε αιμοκάθαρση (διάχυση), αιμοδιήθηση (μεταφορά) ή αιμοδιαδιήθηση (συνδυασμός διάχυσης και μεταφοράς) (Hoste and Dhondt, 2011).

10.6.1. ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από τις πρώτες τεχνικές που ακολουθήθηκαν στα πλαίσια της νεφρικής υποκατάστασης ήταν η διαλείπουσα αιμοκάθαρση, δηλαδή η επαγωγή της κάθαρσης με διακοπτόμενο τρόπο με διάρκεια κυμαινόμενη από 2-4 ώρες έως 6-12 ώρες (Hoste and Dhondt, 2011).

Στη διαλείπουσα αιμοκάθαρση, η κάθαρση, δηλαδή το ποσό της διαλυμένης ουσίας που μεταφέρεται στη μονάδα του χρόνου εξαρτάται από το μοριακό βάρος της διαλυμένης ουσίας καθώς και τις ιδιότητες της ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η διαλείπουσα αιμοκάθαρση βασίζεται κυρίως στη διάχυση (και στην υπερδιήθηση) και χαρακτηρίζεται από ταχύ ρυθμό ροής του διηθήματος, επομένως είναι ιδιαίτερα αποδοτική στην απομάκρυνση μορίων χαμηλού μοριακού βάρους. Ο ρυθμός ροής στη διαλείπουσα αιμοκάθαρση φτάνει έως και τα 500 mL/min. Επιπλέον, απαιτούνται ρυθμιστικά διαλύματα, διαλύματα ηλεκτρολυτών καθώς και καταρτισμένο προσωπικό για την διεξαγωγή της συγκεκριμένης θεραπείας (John and Eckardt, 2007).

Βασικό πλεονέκτημα της εν λόγω τεχνικής είναι η ικανότητα απομάκρυνσης των ανεπιθύμητων ουσιών και της περίσσειας του όγκου με γρήγορο τρόπο. Όμως το κύριο πλεονέκτημα της τεχνικής δηλαδή η ταχεία απομάκρυνση της περίσσειας του όγκου είναι πιθανό να αποτελέσει και το βασικό της μειονέκτημα καθώς δύναται να οδηγήσει σε υπόταση. Επομένως, ο κίνδυνος υπότασης αποτελεί περιοριστικό παράγοντα στη χρήση της τεχνικής σε ασθενείς που εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια (Tolwani, 2012).

10.6.2. ΣΥΝΕΧΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αδυναμία της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης στον έλεγχο της αιμοδυναμικής αστάθειας οδήγησε στην εισαγωγή μεθόδων συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης τη δεκαετία του 1980. Η συνεχής νεφρική υποκατάσταση παρέχει βραδεία και σταδιακή

απομάκρυνση και αποκατάσταση του όγκου εξασφαλίζοντας καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα. Η συγκεκριμένη θεραπεία πραγματοποιείται μέσω φλεβοφλεβικού κυκλώματος αν και υπάρχουν και αρτηριοφλεβικά κυκλώματα των οποίων η χρήση δεν είναι διαδεδομένη. Αναλυτικά, στο φλεβοφλεβικό σύστημα χρησιμοποιείται συσκευή που είναι εφοδιασμένη με ένα καθετήρα που φέρει δύο αυλούς. Ο ένας εκ των δύο αυλών χρησιμεύει για τη έξοδο του φλεβικού αίματος από τον ασθενή ενώ ο άλλος αυλός είναι επιφορτισμένος με την επιστροφή του “καθαρού” πλέον αίματος πίσω στη φλεβική κυκλοφορία του ασθενούς. Το αίμα που εξέρχεται από τον ασθενή κατευθύνεται σε ένα ειδικό φίλτρο που βοηθά στην κατακράτηση των διαλυμένων ουσιών και της περίσσειας των υγρών. Το φίλτρο είναι μία ημιδιαπερατή μεμβράνη μέσω της οποίας διέρχονται διαλυμένες ουσίες και υγρό που ωθούνται από τη βαθμίδωση της συγκέντρωσης και της πίεσης αντίστοιχα (Tolwani, 2012).

Η απομάκρυνση και η επαναφορά του αίματος υποστηρίζεται από σύστημα αντλιών, διαλυμάτων και αισθητήρων που εξασφαλίζουν την ορθή λειτουργία της συσκευής και την σωστή πραγματοποίηση της θεραπείας. Όπως ακριβώς και στη διαλείπουσα αιμοκάθαρση έτσι και στη συνεχή υποκατάσταση οι βασικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα είναι η υπερδιήθηση, η μεταφορά και η διάχυση (Tolwani, 2012).

Η συνεχής νεφρική υποκατάσταση ταξινομείται σε επιμέρους κατηγορίες: τη συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση κατά την οποία ο μηχανισμός που χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση της διαλυμένης ουσίας είναι η μεταφορά, τη συνεχή φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση η οποία βασίζεται στη διάχυση και την υπερδιήθηση και τη συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση η οποία συνδυάζει τη μεταφορά με τη διάχυση. Στη φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση και στη συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση που χρησιμοποιούν το μηχανισμό της μεταφοράς, λαμβάνει χώρα και υψηλός ρυθμός υπερδιήθησης για την πραγματοποίηση της κάθαρσης, επομένως είναι απαραίτητη η προσθήκη υγρού για την αποκατάσταση των ηλεκτρολυτών πριν ή μετά την αιμοδιήθηση.

Οι θέσεις εισόδου του καθετήρα είναι κατά φθίνουσα σειρά προτεραιότητας η έσω σφαγίτιδα φλέβα, η μηριαία φλέβα και η υποκλείδια φλέβα. Για την ορθότερη και ασφαλέστερη εισαγωγή του καθετήρα προτείνεται η χρήση υπερηχογραφήματος. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή νεφρική θεραπεία υποκατάστασης και δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία με

κιτρικό, ενώ εάν η χρήση κιτρικού αντενδείκνυται χορηγείται ηπαρίνη, είτε μη κλασματοποιημένη είτε χαμηλού μοριακού βάρους (Tolwani, 2012).

10.6.3. ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Η περιτοναϊκή κάθαρση (PD) αποτελεί μία τρίτη κατηγορία θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης η χρήση της οποίας δεν είναι διαδεδομένη στην αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας. Αναφορικά με την περιτοναϊκή κάθαρση υπάρχουν ελάχιστα αποτελέσματα μελετών και προέρχονται κυρίως από αναπτυσσόμενες χώρες. Η αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης αμφισβητείται και μάλιστα υπάρχουν δεδομένα που τη συσχετίζουν με υψηλό βαθμό θνησιμότητας. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί αποτελεσματική έκβαση της χρήσης της σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (Hoste and Dhondt, 2011).

10.7. RRT ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Καμία από τις μεθόδους της νεφρικής υποκατάστασης δεν έχει αποδειχθεί ότι εξασφαλίζει μείωση της θνησιμότητας. Επομένως η επιλογή της μεθόδου βασίζεται στην κριτική ικανότητα του εκάστοτε ιατρού ο οποίος λαμβάνει υπόψη την παρουσία υποκείμενου νοσήματος, τη σοβαρότητα και την αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης, την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς καθώς και το κόστος της θεραπείας επιλογής (John and Eckardt, 2007).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν πραγματοποιήσει σύγκριση των θεραπειών, κυρίως μεταξύ της συνεχούς και της διαλείπουσας νεφρικής υποκατάστασης με στόχο τη συγκέντρωση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων τους. Παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί η υπεροχή της συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης σε σχέση με τη διαλείπουσα υπάρχουν πλεονεκτήματα που συνηγορούν υπέρ της χρήσης της συνεχούς θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Συγκεκριμένα, στη διαλείπουσα αιμοκάθαρση η περίσσεια του υγρού απομακρύνεται ταχέως μέσα στο σύντομο χρονικό διάστημα που διαρκεί η κάθε συνεδρία με αποτέλεσμα να ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης υπότασης και μετέπειτα βλάβης του νεφρού. Αντιθέτως, η συνεχής θεραπεία εξασφαλίζει βέλτιστη διαχείριση του όγκου και της ισορροπίας των υγρών

(Tolwani, 2012). Επομένως, η συνεχής θεραπεία αποτελεί συνήθως θεραπεία επιλογής σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας, υπερογκαιμίας που δεν ανταποκρίνεται στα φάρμακα, διαταραχής της ισορροπίας των υγρών που παρατηρείται στην καρδιακή ή πολυοργανική ανεπάρκεια, στην αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, στη διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, στη σήψη ή την οξεία νεφρική βλάβη που οφείλεται σε ραβδομύλυση (Tolwani, 2012).

Επιπλέον αρκετοί κλινικοί ιατροί επιλέγουν την συνεχή νεφρική υποκατάσταση και συγκεκριμένα είτε την συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση είτε την συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση καθώς θεωρούν ότι είναι πιο αποτελεσματικές τεχνικές για την απομάκρυνση των κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής που έχουν μέσο μοριακό βάρος. Η εν λόγω πεποίθηση βασίζεται στα χαρακτηριστικά αυτών των μεθόδων οι οποίες πραγματοποιούν την απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών μέσω μεταφοράς. Η μεταφορά εξαρτάται από το μέγεθος των πόρων στην μεμβράνη δίνοντας της δυνατότητα μεταφοράς ουσιών μεγαλύτερου μεγέθους σε αντίθεση με την συνεχή φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση που βασίζεται στη διάχυση, επιτελεί την μεταφορά ουσιών μικρότερου μεγέθους και κρίνεται αναποτελεσματική στην κάθαρση ουσιών μεγαλύτερου μοριακού βάρους. Ωστόσο και σε αυτή την περίπτωση δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά στις συγκεντρώσεις κυτταροκινών στο πλάσμα επομένως και πάλι η επιλογή της μεθόδου βασίζεται στην εμπειρία, τη διαθεσιμότητα και την προτίμηση (Tolwani, 2012).

Ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα της συνεχούς θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης είναι η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών σε σχέση με τις διαλείπουσες τεχνικές. Το πλεονέκτημα βασίζεται στο γεγονός ότι ενώ η μεταφορά είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη διάχυση η παρατεταμένη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας εξασφαλίζει ανώτερο αποτέλεσμα κάθαρσης. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί αυξημένη προτίμηση στην αιμοδιαδιήθηση λόγω της αυξημένης αποτελεσματικότητας στην απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών στα πλαίσια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (Tolwani, 2012).

Τα βασικά μειονεκτήματα των διαδικασιών συνεχούς νεφρικής θεραπείας περιλαμβάνουν την ανάγκη για παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή, οδηγώντας σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας και παρατεταμένης νοσηλείας (Rabindranath et al., 2007). Επίσης, το κόστος της συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης είναι υψηλότερο

από το κόστος της διαλείπουσας καθώς η πρώτη απαιτεί ειδικά διαλύματα υποκατάστασης. Τέλος η συνεχής θεραπεία απαιτεί τη χρήση αντιπηκτικών ενέχοντας κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγίας (John and Eckardt, 2007).

10.7.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ RRT ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΘ

Σε ασθενείς με οξεία γαλακτική οξέωση προτείνονται συνεχείς θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης διότι η διαλείπουσα θεραπεία θα επιφέρει παροδική βελτίωση του pH του αίματος αλλά ενέχεται ο κίνδυνος επακόλουθης επιδείνωσης της οξέωσης και των αιμοδυναμικών διαταραχών. Η συνεχής αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση έχει αποδειχθεί ότι διατηρεί καλύτερα την εγκεφαλική ροή αίματος σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλικό οίδημα σε σύγκριση με τη διαλείπουσα αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με υπονατριαιμία προτείνεται η συνεχής αιμοδιήθηση διότι απαιτείται σταδιακή επαναφορά των φυσιολογικών επιπέδων νατρίου καθώς μια απότομη αύξησή του μπορεί να οδηγήσει σε οσμωτική απομυελίνωση και επακόλουθη εγκεφαλική βλάβη. Σε ασθενείς με σοβαρή γαλακτική οξέωση προτιμώνται συνεχείς μέθοδοι για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και την επαναφορά του pH του αίματος σε φυσιολογικές τιμές. Σε ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση ιωδίου το οποίο πρέπει να απομακρυνθεί. Το μοριακό του βάρους είναι 253, επομένως αποτελεί ένα μόριο χαμηλού μοριακού βάρους οπότε η συνεχής αιμοκάθαρση και η αιμοδιαδιήθηση αποτελούν μεθόδους επιλογής.

Ανακεφαλαιώνοντας, για την αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας υπάρχουν διαθέσιμες αρκετές τεχνικές νεφρικής υποκατάστασης. Κάθε μία παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Επί του παρόντος δεν έχει προταθεί με σαφήνεια μία εκ των πολλών τεχνικών, αλλά η επιλογή βασίζεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού με στόχο την εξατομίκευση της θεραπείας στον εκάστοτε ασθενή (Hoste and Dhondt, 2011).

11. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

11.1. CKD ΚΑΙ ESRD

Παλαιότερα δεδομένα υποστήριζαν ότι η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί μια αυτοπεριοριζόμενη διαταραχή που μετά την αποδρομή της θα επέτρεπε την πλήρη ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας και φυσιολογίας σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά πριν από την εμφάνιση της βλάβης. Το αισιόδοξο αυτό σενάριο αμφισβητείται έντονα καθώς τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση της οξείας νεφρικής βλάβης συσχετίζεται με την ανάπτυξη μακροπρόθεσμων δυσμενών επιπτώσεων. Συγκεκριμένα η οξεία νεφρική βλάβη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη και την ταχύτατη εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής βλάβης (CKD). Οι μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για την εξέλιξη της οξείας σε χρόνια νεφρική βλάβη και είχαν προταθεί αρχικά σε πειραματικά μοντέλα πειραματόζωων και έπειτα επιβεβαιώθηκαν εν μέρει στον άνθρωπο περιλαμβάνουν την νεφρική ίνωση, τη χρόνια διάμεση φλεγμονή, τη βλάβη και ανεπάρκεια των σωληναριακών κυττάρων καθώς και την σπειραματοσκλήρυνση. Οι εν λόγω μηχανισμοί επάγουν την ανάπτυξη διεργασιών όμοιων της νεφρικής γήρανσης οδηγώντας σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Hsu and Hsu, 2016).

Σημαντική αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης χρόνιας νεφρικής βλάβης έπειτα από επεισόδιο οξείας παρατηρείται σε περιπτώσεις σοβαρής ONB που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη, υποκείμενη σπειραματονεφρίτιδα καθώς και χρόνια χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Goldberg and Dennen, 2008).

Συγκεκριμένα, αποτελέσματα μελετών υποστηρίζουν ότι η οξεία νεφρική βλάβη που ακολουθήθηκε από θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης οδήγησε σε έως και 28 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής βλάβης τέταρτου ή υψηλότερου βαθμού. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη σε έδαφος χρόνιας είχαν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής βλάβης τελικού σταδίου (ESRD) εντός διαστήματος τριάντα ημερών από την αποχώρηση από το νοσοκομείο σε σχέση με ασθενείς που είχαν χρόνια νεφρική βλάβη αλλά όχι οξεία. Τα συμπεράσματα αυτά ήταν αναμενόμενα καθώς βλάβη υψηλού βαθμού είναι σύνηθες να προκαλείται ύστερα από σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Αντιθέτως, οι πιο ακίνδυνες και άμεσα αναστρέψιμες μορφές ONB δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής βλάβης. Επιπρόσθετα τα υψηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας κατά την ONB συνδέθηκαν με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ESRD και αξιοσημείωτη αύξηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης. Επομένως, η πρωτεϊνουρία στα πλαίσια της οξείας νεφρικής βλάβης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη μη φυσιολογική μακροπρόθεσμη λειτουργία των νεφρών, με επακόλουθο την κακή πρόγνωση και ποιότητα ζωής. Επιπλέον αποδείχτηκε ότι προοδευτικά κάθε στάδιο της ταξινόμησης RIFLE αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνια νεφρικής βλάβης τετάρτου ή μεγαλύτερου βαθμού κατά 4,4 φορές (Hsu and Hsu, 2016).

Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πλήρη ανάκαμψη έπειτα από επεισόδιο ONB συνήθως δεν εκπροσωπούνται επαρκώς στις επιδημιολογικές μελέτες με αποτέλεσμα ο επιπολασμός και η επίπτωση της ESRD να μην είναι απόλυτα γνωστά. Βέβαια, οι ασθενείς που μετά από επεισόδιο ONB δεν αναρρώνουν πλήρως και χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης τουλάχιστον για ένα χρόνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ESRD. Ωστόσο, παρά τη σοβαρότητα των επιπτώσεων της οξείας νεφρικής βλάβης, ο αριθμός των μελετών που αφορούν στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ONB είναι περιορισμένος ενώ οι μελέτες που εστιάζουν στις βραχυπρόθεσμες ενδονοσοκομειακές συνέπειες είναι περισσότερες (Macedo et al., 2008).

11.2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνονται και η καρδιαγγειακή νόσος και η θνησιμότητα. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι η ONB συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (86%), καρδιαγγειακών επεισοδίων (38%), καρδιακής ανεπάρκειας και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει παρατηρηθεί σύνδεση της ONB με κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά η συγκεκριμένη συσχέτιση απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Η αύξηση της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης οδηγεί σε ανάλογη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ενώ η πιθανότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι ανεξάρτητη της σοβαρότητας της νεφρικής βλάβης (Odotayo et al., 2016).

Ο προτεινόμενος μηχανισμός μέσω του οποίου ένα επεισόδιο ONB μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του καρδιαγγειακού συστήματος είναι ο ακόλουθος: η οξεία νεφρική βλάβη πυροδοτεί την επαγωγή φλεγμονώδους απόκρισης καθώς και παραγωγής ισχυρών αγγειοσυσταλτικών ουσιών μέσω ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Άμεσο επακόλουθο είναι η ίνωση στο μυοκάρδιο και η απόπτωση καταλήγοντας σε σοβαρή διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας (Hsu and Liu, 2014). Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής βλάβης εμφανίζεται ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία δεν ανακάμπτει πλήρως κατά την διάρκεια της νοσηλείας ενώ είναι χαμηλότερος αλλά όχι ανύπαρκτος σε ασθενείς που ανακάμπτουν κατά την νοσηλείας τους (Gammelager et al., 2014).

11.3. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Health Related Quality of Life - HRQOL), έξι μήνες μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, βρέθηκε στο ίδιο επίπεδο ανάμεσα σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας που νοσηλεύονταν εξαιτίας της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και σε ασθενείς που νοσηλεύονταν για άλλες αιτίες. Ωστόσο, ο δείκτης HRQOL αμφοτέρων των ομάδων πριν την είσοδο στη ΜΕΘ ήταν χαμηλότερος συγκρινόμενος με τον γενικό πληθυσμό αντίστοιχου φύλου και ηλικίας. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για το HRQOL των ασθενών που αντιμετώπισαν την ONB και εξήλθαν από την εντατική, ήταν δηλαδή χαμηλότερο από το HRQOL του γενικού πληθυσμού αντίστοιχου φύλου και ηλικίας. Μάλιστα παρατηρήθηκε ότι όσο πιο παρατεταμένη ήταν η παραμονή στην μονάδα εντατικής θεραπείας τόσο μεγαλύτερη ήταν η ανάγκη για μετέπειτα μακροχρόνια περίθαλψη και αποκατάσταση μειώνοντας την ποιότητα ζωής όσον αφορά στην υγεία και στην αυτονομία του ασθενούς (Hofhuis et al., 2013).

Επιπλέον στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο μειωμένος δείκτης HRQL αναφέρονταν σε σωματική εξασθένηση και αδυναμία του ασθενή και όχι σε έκπτωση της πνευματικής και νοητικής λειτουργίας. Οι ασθενείς έπειτα από την ανάρρωση από την ONB παρουσίασαν περιορισμούς στη σωματική δραστηριότητα, την κινητικότητα, νέες διαταραχές που δεν είχαν προηγουμένως, ενώ ελάχιστοι από αυτούς ανέκτησαν πλήρως την προ της ONB κατάσταση και λειτουργικότητα. Μικρό εύρος δεδομένων υποδεικνύει ότι ελάχιστοι από τους ασθενείς ήταν σε θέση να

επιστρέψουν στην εργασία τους άμεσα, ενώ το ποσοστό αυξάνονταν έπειτα από παρέλευση 2,5 χρόνων περίπου (Villeneuve et al., 2015).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ανακεφαλαιώνοντας, η οξεία νεφρική βλάβη επιφέρει διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των νεφρών οδηγώντας σε αδυναμία επιτέλεσης των βασικών λειτουργιών τους. Χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα ιδιαίτερα στους ασθενείς της ΜΕΘ. Τα έως τώρα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια, δηλαδή η κρεατινίνη ορού και η διούρηση, κρίνονται αναποτελεσματικά στην έγκυρη διάγνωση της ONB. Καθιερώνεται σταδιακά η εισαγωγή καινοτόμων βιοδεικτών που επιτρέπουν την πρόωπη διάγνωση με άμεσο επακόλουθο την βελτιωμένη έκβαση της νόσου λόγω της άμεσης αντιμετώπισής της. Ωστόσο, απαιτείται περεταίρω διερεύνηση στα πλαίσια των διαγνωστικών βιοδεικτών ώστε να γίνει ευρύτερη η χρήση τους στην νοσοκομειακή διαγνωστική διαδικασία.

Η κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση της ONB δεν βασίζεται τόσο στην φαρμακευτική αγωγή αλλά στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Έχουν προταθεί αρκετοί διαφορετικοί τύποι θεραπειών RRT χωρίς όμως να έχει καθοριστεί με ακρίβεια το χρονικό σημείο όπου απαιτείται η έναρξη της θεραπείας και η επακριβής δοσολογία. Το είδος της θεραπείας που ακολουθείται βασίζεται κυρίως στην διακριτική ικανότητα επιλογής του εκάστοτε ιατρού ενώ παρουσιάζεται προτίμηση σε θεραπείες συνεχούς έναντι διαλείπουσας νεφρικής υποκατάστασης. Επομένως, κρίνεται σημαντική η ανάγκη καθιέρωσης σαφέστερων πρωτοκόλλων για τον επακριβή καθορισμό του είδους της θεραπείας επιλογής.

Επιπρόσθετα, η έκβαση της ONB στις περισσότερες περιπτώσεις δεν οδηγεί στην επιτυχή ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας και στην ανάρρωση του ασθενούς αλλά είναι πιθανό να έχει αρνητική μακροχρόνια έκβαση με ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ακόμη και θανάτου. Καίριο ζήτημα παραμένει η ποιότητα ζωής του ασθενούς έπειτα από επεισόδιο οξείας νεφρικής βλάβης. Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών είναι αναγκαία η χρήση δεικτών και εργαλείων μέτρησης της ποιότητας τα οποία θα πρέπει να είναι έγκυρα και αξιόπιστα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Albright, R. C. (2001). Acute Renal Failure: A Practical Update. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(1), 67–74.
- Alge, J. L., & Arthur, J. M. (2014). Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(1), 147–155.
- Bagshaw, S. M., & Bellomo, R. (2010). Cystatin C in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 16(6), 533–539.
- Bagshaw, S. M., George, C., & Bellomo, R. (2008). A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(5), 1569–1574.
- Bellomo R., Kellum A.J., & Ronco C. (2012). Acute kidney injury. *Lancet*, 380:756-66.
- Bernhardt, W. M., & Eckardt, K.-U. (2008). Physiological basis for the use of erythropoietin in critically ill patients at risk for acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 14(6), 621–626.
- Bonventre, J. V. (2007). Diagnosis of Acute Kidney Injury: From Classic Parameters to New Biomarkers. *Acute Kidney Injury*, 213–219.
- Bosch, X., Poch, E., & Grau, J. M. (2009). Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*, 361(1), 62–72.
- 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, 1–9.
- Cerda, J., Lameire, N., Eggers, P., Pannu, N., Uchino, S., Wang, H., ... Levin, A. (2008). Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(3), 881–886.
- Chang, C.-H., Lin, C.-Y., Tian, Y.-C., Jenq, C.-C., Chang, M.-Y., Chen, Y.-C., ... Yang, C.-W. (2010). ACUTE KIDNEY INJURY CLASSIFICATION. *Shock*, 33(3), 247–252.
- Coleman, M. D., Shaefi, S., & Sladen, R. N. (2011). Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 24(1), 70–76.)
- Devarajan, P. (2007). Emerging Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Acute Kidney Injury*, 203–212.

- Fenoglio, R., Sciascia, S., Baldovino, S., & Roccatello, D. (2019). Acute kidney injury associated with glomerular diseases. *Current Opinion in Critical Care*, 25(6), 573–579.
- Gammelager, H., Christiansen, C. F., Johansen, M. B., Tønnesen, E., Jespersen, B., & Sørensen, H. T. (2014). Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Critical Care*, 18(5).
- Glodowski, S. D., & Wagener, G. (2015). New insights into the mechanisms of acute kidney injury in the intensive care unit. *Journal of Clinical Anesthesia*, 27(2), 175–180.
- Goldberg, R., & Dennen, P. (2008). Long-Term Outcomes of Acute Kidney Injury. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 15(3), 297–307.
- Hofhuis, J. G., van Stel, H. F., Schrijvers, A. J., Rommes, J. H., & Spronk, P. E. (2013). The effect of acute kidney injury on long-term health-related quality of life: a prospective follow-up study. *Critical Care*, 17(1), R17.
- Hoste, E. A. J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., ... 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.
- Hoste, E. A., & Dhondt, A. (2011). Clinical review: Use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients. *Critical Care*, 16(1), 201.
- Hsu, C. -y., & Liu, K. D. (2014). Cardiovascular Events after AKI: A New Dimension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(3), 45555525–427.
- Hsu, R. K., & Hsu, C. (2016). The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, 36(4), 283–292.
- Joannidis, M., & Forni, L. G. (2011). Clinical review: Timing of renal replacement therapy. *Critical Care*, 15(3), 223.
- Joannidis, M., Druml, W., Forni, L. G., Groeneveld, A. B. J., Honore, P., Oudemans-van Straaten, H. M., ... Woittiez, A. J. (2009). Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 36(3), 392–411.
- Joannidis, M., Druml, W., Forni, L. G., Groeneveld, A. B. J., Honore, P. M., Hoste, E., ... Schetz, M. (2017). Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. *Intensive Care Medicine*, 43(6), 730–749.
- John, S., & Eckardt, K.-U. (2007). Renal Replacement Strategies in the ICU. *Chest*, 132(4), 1379–1388.

- Kalantarinia, K. (2009). Novel Imaging Techniques in Acute Kidney Injury. *Current Drug Targets*, 10(12), 1184–1189.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012,(Suppl)2,1-138.
- Kellum, J. A., & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17(1), 204.
- Khwaja, A. (2012). KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*, 120(4), 179–184.
- Lameire, N., Biesen, W. V., & Vanholder, R. (2008). Acute kidney injury. *The Lancet*, 372(9653), 1863–1865.
- Lopes, J. A., & Jorge, S. (2013). The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*, 6(1), 8–14.
- Lopes, J., Fernandes, P., Jorge, S., Gonçalves, S., Alvarez, A., Costa e Silva, Z., ... Prata, M. (2008). Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Critical Care*, 12(4), R110.
- López, J. I., Larrinaga, G., Kuroda, N., & Angulo, J. C. (2015). The normal and pathologic renal medulla: A comprehensive overview. *Pathology - Research and Practice*, 211(4), 271–280.
- Macedo, E., Bouchard, J., & Mehta, R. L. (2008). Renal recovery following acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 14(6), 660–665.
- Majumdar A. (2010). Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*, 14(1).
- Makris, K., Spanou, L. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical Biochemist Reviews*, 37(2), 85–98.
- Mendez, C. E., Der Mesropian, P. J., Mathew, R. O., & Slawski, B. (2016). Hyperglycemia and Acute Kidney Injury During the Perioperative Period. *Current Diabetes Reports*, 16(1).
- Needham E. (2005). Management of Acute Renal Failure. *American Family Physician*, 72(9)1739-46.
- Nie, S., Tang, L., Zhang, W., Feng, Z., & Chen, X. (2017). Are There Modifiable Risk Factors to Improve AKI? *BioMed Research International*, 2017, 1–9.

- Odutayo, A., Wong, C. X., Farkouh, M., Altman, D. G., Hopewell, S., Emdin, C. A., & Hunn, B. H. (2016). AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), 377–387.
- Ortega-Loubon, C., Fernández-Molina, M., Carrascal-Hinojal, Y., & Fulquet-Carreras, E. (2016). Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 19(4), 687.
- Ostermann, M., & Joannidis, M. (2016). Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care*, 20(1).
- Perazella, M. A. (2012). Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney International*, 81(12), 1172–1178
- Platzer W, Fritsch H, Kohnel W, Kahle W, Frotscher M.(2011).3rd ed.Cyprus:Broken Hill Publishers LTD.
- Rabindranath, K. S., Adams, J., MacLeod, A. M., & Muirhead, N. (2007). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Rahman, M., Shad, F., Smith, M.C. (2012). Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 86(7), 631-639.
- Ricci, Z., Cruz, D. N., & Ronco, C. (2011). Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature Reviews Nephrology*, 7(4), 201–208.
- 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.
- Ronco, C. (2016). Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis. *Critical Care*, 20(1).
- Schetz, M., Bove, T., Morelli, A., Mankad, S., Ronco, C., & Kellum, J. A. (2008). Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *The International Journal of Artificial Organs*, 31(2), 179–189.
- Scott, R. P., & Quaggin, S. E. (2015). The cell biology of renal filtration. *The Journal of Cell Biology*, 209(2), 199–210.
- Sherwood L.,(2012). *Introduction to Human Physiology*.8th ed. CA, United States: Cengage Learning, Inc.

- Singri, N., Ahya, S.N., & Levin, M.L. (2003) Acute Renal Failure. Clinician's Corner,289(6).
- Talabani, B., Zouwail, S., Pyart, R. D., Meran, S., Riley, S. G., & Phillips, A. O. (2014). Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. Nephrology, 19(5), 282–287.
- Thadhani, R., Pascual, M., & Bonventre, J. V. (1996). Acute Renal Failure. New England Journal of Medicine, 334(22), 1448–1460.
- Tolwani, A. (2012). Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. New England Journal of Medicine, 367(26), 2505–2514.
- Villeneuve, P.-M., Clark, E. G., Sikora, L., Sood, M. M., & Bagshaw, S. M. (2015). Health-related quality-of-life among survivors of acute kidney injury in the intensive care unit: a systematic review. Intensive Care Medicine, 42(2), 137–146.
- Waikar, S. S., & McMahon, G. M. (2018). Expanding the Role for Kidney Biopsies in Acute Kidney Injury. Seminars in Nephrology, 38(1), 12–20.
- Wallace, M. A. (1998). Anatomy and Physiology of the Kidney. AORNJournal, 68(5), 799–820.
- Zhao, C., Lin, Z., Luo, Q., Xia, X., Yu, X., & Huang, F. (2015). Efficacy and Safety of Erythropoietin to Prevent Acute Kidney Injury in Patients With Critical Illness or Perioperative Care. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 65(6), 593–600
- Κόκκορης,Σ., Γράψα, Ε., και Νανάς, Σ. (2012). Οξεία νεφρική βλάβη και πρώιμοι βιοδείκτες στη μονάδα εντατικής θεραπείας ενηλίκων.ArchivesofHellenicMedicine 29(5),550-561.
- Σόμπολος.Κ.(2013). Οξεία νεφρική βλάβη: ορισμός και στοιχεία επιδημιολογίας, 25(Συμπληρωματικό τεύχος),17-22.
- Σωτηρακόπουλος, Ν., Σωτηρακόπουλος, Π. (2009). Ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες και οξεία νεφρική βλάβη. Ελληνική Νεφρολογία, 21(4), 302-315.