



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Οξεία Νεφρική Βλάβη, Διάγνωση και Θεραπεία

Βουλγαροπούλου Μαρία

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας του τμήματος ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. (Επιβλέπων)
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας του τμήματος ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Νεφρολόγος – Υπερτασιολόγος Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Π.Θ

Λάρισα, Ιανουάριος, 2022

«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».

Υπογραφή:

ΒΟΥΛΓΑΡΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)

Στεφανίδης Ιωάννης,
Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας

2^{ος} Εξεταστής
(Σύμβουλος)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος
Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας

3^{ος} Εξεταστής
(Μέλος)

Λιακόπουλος Βασίλειος
Υπερτασιολόγος Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Π.Θ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Οξεία Νεφρική Βλάβη, Διάγνωση και Θεραπεία»

Βουλγαροπούλου Μαρία

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- **Στεφανίδης Ιωάννης**, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας του τμήματος ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. (Επιβλέπων)
- **Ελευθεριάδης Θεόδωρος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας του τμήματος ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- **Λιακόπουλος Βασίλειος**, Νεφρολόγος – Υπερτασιολόγος Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Π.Θ

Λάρισα, Ιανουάριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOLL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



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

MASTER THESIS

«Acute Kidney Injury, Diagnosis and Therapy»

Voulgaropoulou Maria

Three-member committee of inquiry:

1. Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly. (Supervisor)
2. Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly.
3. Liakopoulos Vasileios, Nephrologist – Hypertension Associate Professor, A.U.Th.

Larissa, January, 2022

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους που με βοήθησαν στην εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Πρωτίστως τον Κο Ιωάννη Στεφανίδη ως επιβλέποντα καθηγητή μου και στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κυρίως Ελευθεριάδη Θεόδωρο και Λιακόπουλο Βασίλειο για την τιμή που μου έκαναν να μετέχουν στη εξέτασή μου. Όλοι τους με τις γνώσεις τους και την εμπειρία τους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση της συγγραφής αυτής της εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου στο μεταπτυχιακό τμήμα για τη σημαντικά ωφέλιμη ανταλλαγή απόψεων πάνω στο συγκεκριμένο θέμα.

Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη απαιτεί συχνά δαπανηρές υποστηρικτικές θεραπείες, έχει υψηλή νοσηρότητα και η μακροπρόθεσμη πρόγνωσή της δεν είναι καλή. Κατά συνέπεια, η οξεία νεφρική βλάβη δημιουργεί μία σημαντική επιβάρυνση για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Το πρόβλημα έγκειται στο ότι η οξεία νεφρική βλάβη στερείται αποτελεσματικής θεραπείας και η καλύτερη προσέγγιση βασίζεται στην πρόωπη δευτερογενή πρόληψη. Επομένως, για να διευκολυνθεί η έγκαιρη διάγνωση, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας ευρύτερο ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς να αναπτυχθεί ένας δείκτης με μεγαλύτερη ευαισθησία και ικανότητα έγκαιρης ανίχνευσης από ότι η κρεατινίνη ορού. Ευτυχώς, νέα συστήματα ταξινόμησης (RIFLE, AKIN και KDIGO) έχουν αναπτυχθεί για την επίλυση αυτών των προβλημάτων και η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών για νεφρική βλάβη μπορεί να αλλάξει τον τρόπο προσέγγισης των ασθενών. Η έννοια της νεφρικής νόσου έχει αλλάξει από μία «στατική» νόσο σε μία «δυναμική» διαδικασία που απαιτεί συνεχή αξιολόγηση της λειτουργίας των νεφρών.

Λέξεις κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

Summary

Acute kidney injury often requires costly supportive care, has high morbidity, and has a poor long – term prognosis. As a result, acute kidney injury poses a significant burden on the healthcare system. The problem is that acute kidney injury lacks effective treatment and the best approach is based on early secondary prevention. Therefore, to facilitate early diagnosis, a broader definition of acute kidney injury should be established, as well as the development of an indicator with greater sensitivity and ability of early detection than serum creatinine. Fortunately, new classification systems (RIFLE, AKIN and KDIGO) have been developed to address these problems, and the discovery of new biomarkers for kidney injury could change the way, which patients are approached. The concept of renal failure has changed from a “static” disease to a “dynamic” process that requires continuous evaluation of renal function, adapted to the patient’s reality in the intensive care unit.

Keywords: acute kidney injury, acute renal failure, glomerular filtration rate, renal replacement therapy

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Φυσιοπαθολογική αλληλεπίδραση μεταξύ σήψης και οξείας νεφρικής βλάβης	25
Εικόνα 2: Παραδοσιακές αιτιολογικές κατηγορίες της οξείας νεφρικής βλάβης.....	28
Εικόνα 3: Θεωρητική σχέση μεταξύ του ποσοστού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της κρεατινίνης ορού (SCr), με έμφαση στον πιθανό αντίκτυπο των έγκαιρων παρεμβάσεων στην πορεία της νεφρικής βλάβης.....	32
Εικόνα 4: Φυσιοπαθολογία της οξείας σωληναριακής νέκρωσης.....	35
Εικόνα 5: Ορισμός KDIGO για την οξεία νεφρική βλάβη.....	41
Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση κυκλωμάτων συνεχούς αιμοδιήθησης, αιμοκάθαρσης και αιμοδιαδιήθησης.	55
Εικόνα 7: Η χρήση της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας σε νεογέννητο με οξεία νεφρική βλάβη.....	62
Εικόνα 8: Υβριδική θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.	65

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια και κύριες διαφορές μεταξύ των συστημάτων RIFLE, AKIN και KDIGO	18
Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των CRRT, SLED και IHD.....	59

Πίνακας συντομογραφιών

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AP	Alkaline Phosphatase
ARDs	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATN	Acute Tubular Necrosis
BUN	Blood Urea Nitrogen
CEUS	Contrast – Enhanced Ultrasound
CI	Confidence Interval
CIN	Contrast – Induced Nephropathy
CKD	Chronic Kidney Disease
CO	Cardiac Output
CrCl	Creatinine Clearance
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVD	CardioVascular Disease
CVVH	Continuous Veno – Venous Hemofiltration
CVVHD	Continuous Veno – Venous Hemodialysis
CVVHDF	Continuous Veno – Venous Hemodiafiltration
DO ₂	Oxygen Delivery
EDD	Extended Duration Dialysis
eGFR	estimated GFR
EQ – 5D	Euro Quality of life
FABP	Liver Fatty Acid Binding Protein
FENa	Fractional Excretion of Na ⁺
GFR	Glomerular Filtration Rate
GST	Glutathione – S – Transferas
ICP	Intra – Cranial Pressure
IGFBP7	Insulin – like Growth Factor Binding Protein 7
IHD	Intermittent HemoDialysis
IL	Interleukin
IRF – 1	Interferon Regulatory Factor – 1
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Disease Organization
KIM – 1	Kidney Injury Molecule – 1

LCA	Latent Class Analysis
MAKE	Major Adverse Kidney Events
MAP	Mean Arterial Pressure
MDR	MultiDrug Microorganisms
MI	Myocardial Infarction
MSOF	Multiple System Organ Failure
NGAL	Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin
NSAIDs	Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs
PD	Peritoneal Dialysis
PIRRT	Prolonged Intermittent RRT
POSTRENAL	Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Levels of RRT
QoL	Quality – of – Life
RAAS	Renin – Angiotensin – Aldosterone System
RBF	Renal Blood Flow
RCTs	Randomized Controlled Trials
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End – stage kidney disease
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Relative Risk
RRT	Renal Replacement Therapy
SA – AKI	Sepsis – Associated AKI
SCr	Serum Creatinine
SF – 36	Short Form – 36
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLED	Sustained Low – Efficiency Dialysis
TGF – β	Transforming Growth Factor – β
TIMP – 2	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2
TNF – α	Tumor Necrosis Factor – α
UO	Urine Output
VANCS	Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery
VANISH	Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock
VAS	Visual Analogue Scale
MEΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Ευχαριστίες.....	7
Κατάλογος Εικόνων.....	8
Κατάλογος Πινάκων	8
Πίνακας συντομογραφιών.....	9
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	14
Κεφάλαιο 2: Βασικά στοιχεία της οξείας νεφρικής βλάβης.....	16
2.1 Ορισμοί, ταξινόμηση και σταδιοποίηση.....	16
2.2 Αιτιολογία, αξιολόγηση του κινδύνου και επιδημιολογία.....	19
2.2.1 Αξιολόγηση κινδύνου.....	19
2.2.2 Αιτιολογία και επιδημιολογία.....	21
Κεφάλαιο 3: Παθοφυσιολογία οξείας νεφρικής βλάβης.....	26
3.1 Προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη.....	28
3.2 Εγγενής οξεία νεφρική βλάβη.....	29
3.2.1 Σχετιζόμενη με σήψη ATN.....	30
3.3 Μετά – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη.....	31
3.4 Φάσεις οξείας νεφρικής βλάβης.....	31
3.4.1 Προ – νεφρική φάση.....	32
3.4.2 Έναρξη.....	32
3.4.3 Επέκταση.....	33
3.4.4 Διατήρηση.....	33
3.4.5 Ανάκτηση.....	34
3.5 Κλινικοί φαινότυποι.....	36
3.6 Νεφροτοξικότητα.....	36
Κεφάλαιο 4: Διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης.....	38
4.1 Κλινική παρουσίαση.....	38
4.2 Εργαστηριακές εξετάσεις.....	39
4.2.1 Παραγωγή ούρων και κρεατινίνη ορού.....	40
4.2.2 Ρυθμός κάθαρσης της κρεατινίνης.....	42
4.3 Βιοδείκτες.....	42
4.3.1 Κυστατίνη – C.....	43
4.3.2 KIM – 1, NGAL, L – FABP και GST.....	43
4.3.3 IGFBP7 και TIMP – 2.....	44

4.3.4 FEN.....	44
4.3.5 Συνδυασμός και Πάνελ βιοδεικτών.....	45
4.3.6 Νεφρική «στηθάγχη».....	46
4.4 Προσέγγιση – Αξιολόγηση	46
Κεφάλαιο 5: Διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης	48
5.1 Πρόληψη.....	50
5.1.1 Διαχείριση υγρών.....	50
5.1.2 Πίεση νεφρικής αιμάτωσης	51
5.2 Φαρμακευτική αγωγή	53
5.2.1 Αγγειοδραστικά και ινотροπικά φάρμακα.....	53
5.2.2 Διουρητικά.....	54
5.2.3 Νέα φάρμακα	55
5.3 Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.....	55
5.3.1 Χρόνος έναρξης.....	56
5.3.2 Βιοσυμβατότητα	56
5.3.3 Δόση κάθαρσης.....	57
5.3.4 Επιλογή RRT	57
Κεφάλαιο 6: Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της οξείας νεφρικής βλάβης	65
6.1 Μακροπρόθεσμος κίνδυνος για χρόνια νεφρική νόσο, τελικού – σταδίου νεφρική νόσο και καρδιαγγειακού θανάτου.....	66
6.2 Ποιότητα ζωής των επιζώντων από οξεία νεφρική νόσο	68
Επίλογος.....	69
Βιβλιογραφία.....	70

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI) αναγνωρίζεται πλέον ως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας που επηρεάζει εκατομμύρια ασθενείς, παγκοσμίως, και οδηγεί σε μειωμένη επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε χρόνια νεφρική νόσο (Chronic Kidney Disease, CKD). Συχνά διαγιγνώσκεται σε συνδυασμό με άλλες οξείες ασθένειες και παρουσιάζει υψηλή επίπτωση. Η οξεία νεφρική βλάβη διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς σχετίζεται έντονα με αυξημένο κόστος περίθαλψης, δυσμενή αποτελέσματα και μειωμένη ποιότητα ζωής μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ο αντίκτυπος και η πρόγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την σοβαρότητα, το κλινικό περιβάλλον, τις συννοσηρότητες και τη γεωγραφική θέση (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συνηθισμένη και παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση. Έχει αναφερθεί ότι η θνησιμότητα ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη ποικίλλει μεταξύ των μελετών ανάλογα με τον ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης και τον πληθυσμό των ασθενών προς μελέτη. Στις περισσότερες μελέτες, η θνησιμότητα αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της σοβαρότητάς της. Σε ασθενείς με σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη που απαιτούν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT), η θνησιμότητα είναι περίπου 50 – 70%. Παρόλο που η οξεία νεφρική βλάβη που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης αντιπροσωπεύει έναν καλώς – αναγνωρισμένο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, ακόμη και μικρές αλλαγές στην κρεατινίνη ορού (Serum Creatinine, SCr) σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα (Zaragoza and Renteria, 2017).

Ο ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης διαφέρει, αλλά γενικά αντιπροσωπεύει έναν απλούστερο τρόπο για την περιγραφή μίας ξαφνικής μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) με αποτέλεσμα την συγκράτηση των μεταβολικών παραπροϊόντων στον οργανισμό και τη δυσρύθμιση της ομοιόστασης των υγρών, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Η οξεία νεφρική βλάβη είναι ένα ετερογενές σύνδρομο που περιλαμβάνει αιμοδυναμικές ανωμαλίες που διαταράσσουν τη φυσιολογική νεφρική αιμάτωση και μειώνουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης χωρίς εμφανή παρεγχυματική βλάβη, με την τελευταία να είναι αποτέλεσμα σπειραματικής, διάμεσης, σωληναριακής ή αγγειακής δυσλειτουργίας. Οι πιο συχνές αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν την αιμοδυναμικά μεσολαβούμενη προ – νεφρική δυσλειτουργία και την οξεία σωληναριακή νέκρωση (Acute Tubular Necrosis, ATN) λόγω ισχαιμίας – βλάβης επαναιμάτωσης, νεφροτοξικής έκθεσης ή σήψης (Lameire et al., 2005).

Η κύρια εκδήλωση της οξείας νεφρικής βλάβης είναι η συγκράτηση των μεταβολικών παραπροϊόντων, που συνηθέστερα αντιπροσωπεύεται από παρουσία κρεατινίνης και ουρίας ή / και συσσώρευσης υγρού. Επί του παρόντος, περισσότεροι από 35 κλινικοί ορισμοί της οξείας νεφρικής βλάβης υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Η Πρωτοβουλία Ποιότητας Οξείας Κάθαρσης (Acute Dialysis Quality Initiative) συνεδρίασε το 2002 και πρότεινε την ταξινόμηση RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End – stage kidney disease) (Κίνδυνος, Βλάβη, Ανεπάρκεια, Απώλεια, Τελικού – σταδίου νεφρική νόσος). Χρησιμοποιώντας την κρεατινίνη ορού και την παραγωγή ούρων, τα κριτήρια RIFLE ορίζουν τρεις βαθμούς σοβαρότητας και δύο κατηγορίες αποτελεσμάτων. Αργότερα, το Δίκτυο Οξείας Νεφρικής Βλάβης (Acute Kidney Injury Network, AKIN) πρότεινε έναν άλλο κλινικό και πρακτικό ορισμό, κατά τον οποίο ακόμη και μικρές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού σχετίζονται με σημαντική αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας. Για αυτό το λόγο, το 2012, η ταξινόμηση της οργάνωσης Kidney Disease: Improving Global Disease (Kidney Disease: Improving Global Disease Organization, KDIGO) όρισε την οξεία νεφρική βλάβη ως την αύξηση της κρεατινίνης ορού τουλάχιστον 0.3 mg / dL ή ως την παραγωγή ούρων λιγότερη από 0.3 ml / kg / h για τουλάχιστον 6 ώρες (Khwaja, 2012).

Κεφάλαιο 2: Βασικά στοιχεία της οξείας νεφρικής βλάβης

2.1 Ορισμοί, ταξινόμηση και σταδιοποίηση

Η οξεία νεφρική βλάβη ορίζεται ως η αδυναμία των νεφρών να εξαλείψουν τα παραπροϊόντα και να διατηρήσουν την ομοιόσταση του νερού και των ηλεκτρολυτών του οργανισμού. Ωστόσο, δεν έχουν καθοριστεί επαρκώς μετρήσιμες παράμετροι για τη διάγνωσή της και δεν υπάρχει γενική συμφωνία σχετικά με τον ακριβή ορισμό της μεταξύ κλινικών ιατρών και ερευνητών (Seller – Perez et al., 2016). Λαμβάνοντας υπόψη το ευρύ φάσμα των διαθέσιμων ορισμών (σχεδόν κάθε μελέτη που δημοσιεύεται παρέχει διαφορετικό ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης), είναι πολύ δύσκολη η σύγκριση των εμπειριών και ο καθορισμός της ακριβούς επίπτωσης και της επίδρασης της οξείας νεφρικής βλάβης (Han and Bonventre, 2004). Ανάλογα με τον ορισμό, η οξεία νεφρική βλάβη φαίνεται να επηρεάζει 1 – 25% των νοσηλευόμενων ασθενών και παρουσιάζει ένα ποσοστό θνησιμότητας που κυμαίνεται από 15 έως 60% (Brivet et al., 1996; Liano and Pascual, 1996; Uchino et al., 2005). Αυτού του είδους η διακύμανση περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης των μελετών, την τυποποίηση πρωτοκόλλων μελέτης ή ακόμη και την αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των ερευνητικών ομάδων (Singbartl and Kellum, 2012).

Αυτό το πρόβλημα επιδεινώνεται από το γεγονός ότι δεν έχει καθιερωθεί ένας τυπικός ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης. Ως εκ τούτου, πρέπει να καθιερωθούν «τυποποιημένα κριτήρια» που να παρέχουν επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα και να μπορούν να χρησιμεύσουν στη διάγνωση και την κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης. Η τυποποίηση δεν είναι μόνο κρίσιμη στην κλινική πρακτική, αλλά είναι επίσης απαραίτητη για μελλοντικές έρευνες, επιδημιολογικές μελέτες (μεγιστοποίηση της ευαισθησίας) και κλινικές δοκιμές (μεγιστοποίηση της ειδικότητας – εξειδίκευσης) (Kellum, 2015; Thomas et al., 2015). Ένας σαφής ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης που την καθιστά αντικειμενικά αξιολογήσιμη θα βοηθούσε στον εντοπισμό της παρουσίας της νόσου, στην εκτίμηση της σοβαρότητάς της και στον προσδιορισμό της πρόγνωσης (Ricci and Ronco, 2011).

Η διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης βασίζεται κυρίως στην κρεατινίνη ορού αλλά, μετά από μία σοβαρή νεφρική προσβολή, οι αλλαγές εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα επίπεδα αναφοράς της κρεατινίνης ορού. Ως εκ τούτου, πλέον υποστηρίζεται ότι ένας ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης θα πρέπει να βασίζεται σε αλλαγές στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού για μία δεδομένη χρονική περίοδο (Waiker and Bonventre, 2009). Από αυτή την οπτική,

τα κριτήρια RIFLE, ένα ακρωνύμιο για Risk, Injury, Failure, Loss and End – Stage, (Κίνδυνος, Βλάβη, Ανεπάρκεια, Απώλεια λειτουργίας και Νεφρική νόσος τελικού – σταδίου) θα πρέπει να θεωρηθούν ένα σημαντικό βήμα, όχι μόνο επειδή παρέχουν συναίνεση στον ορισμό, αλλά και επειδή καθιστούν την οξεία νεφρική βλάβη μία δυναμική διαδικασία (Chertow et al., 1998). Το 2004, η ομάδα «Acute Dialysis Quality Initiative» (ADQI) ήταν η πρώτη που καθιέρωσε έναν συναινετικό ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης και ανέπτυξε τα κριτήρια RIFLE (Akcan – Arıkan et al., 2007). Ο ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης από αυτή την ομάδα βασίστηκε ουσιαστικά στην αύξηση της κρεατινίνης ορού για χρονικό διάστημα άνω των 7 ημερών. Σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE, η οξεία νεφρική βλάβη ορίζεται ως αύξηση της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς ή / και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης $\leq 0.5 \text{ ml / kg / h}$ για περισσότερο από 6 ώρες. Ωστόσο, αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι μικρές αλλαγές στην κρεατινίνη ορού ($0.3 - 0.4 \text{ mg / dL}$) σχετίζονται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (Chertow et al., 2005; Lassnigg et al., 2004; Lassnigg et al., 2008). Αυτά τα στοιχεία κατέστησαν αναγκαίο τον επαναπροσδιορισμό των κριτηρίων RIFLE, με το AKIN Network να αναπτύσσει τα κριτήρια AKIN (Mehta et al., 2007). Έτσι, τα στάδια του RIFLE (Riske, Injury και Failure) μετονομάστηκαν σε στάδιο I, II και III, ενώ οι κατηγορίες L (Loss) και E (End – Stage) εξαλείφθηκαν πλήρως, με την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης να ταξινομείται ως στάδιο III (Seller – Perez et al., 2016).

Ένα πρόβλημα με την ταξινόμηση RIFLE είναι ότι βασίζεται σε αλλαγές των CRs ή CrCl (Englberger et al., 2009; Herrera – Gutierrez et al., 2011). Σύμφωνα με την κινητική της νεφρικής βλάβης, μία αρχική νεφρική προσβολή ακολουθείται από μία περίοδο κατά την οποία η κρεατινίνη ορού δεν αυξάνεται, ενώ η νεφρική βλάβη συνεχίζει να επιδεινώνεται (Cruz et al., 2009). Μεταγενέστερες αναθεωρήσεις του RIFLE προσπάθησαν να επιλύσουν αυτό το πρόβλημα με την αναζήτηση μικρών αλλαγών στην κρεατινίνη ορού σε μικρότερο χρονικό διάστημα και εξαλείφοντας το CrCl οριστικά ως παράμετρο (Bellomo et al., 2004).

Πιο πρόσφατα, η πρωτοβουλία Current International Kidney Disease Improving Global Outcomes έχει αναπτύξει τις κατευθυντήριες γραμμές KDIGO για την οξεία νεφρική βλάβη, με την συγχώνευση των κριτηρίων RIFLE και AKIN. Η κύρια διαφορά σχετικά με αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές είναι ότι τα κριτήρια AKIN θεωρούνται επαρκή για τον αποκλεισμό της απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος πριν από τη διάγνωση, ενώ αυτό δεν συνιστάται στις κατευθυντήριες γραμμές KDIGO. Επιπρόσθετα, οι κατευθυντήριες γραμμές KDIGO τροποποιούν το στάδιο III της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επομένως, οι ασθενείς με αύξηση $\geq 0.3 \text{ mg / dL}$, όταν η τιμή αναφοράς της κρεατινίνης ορού είναι $\geq 4 \text{ mg / dL}$

ταξινομούνται ως οξεία νεφρική βλάβη σταδίου III αντί για οξεία νεφρική βλάβη σταδίου I. Εντούτοις, ορισμένα βασικά κριτήρια της σταδιοποίησης αυτών των συστημάτων ταξινόμησης είναι επιρρεπή σε λάθη. Ως εκ τούτου θα πρέπει να διορθωθεί το «ιδανικό βάρος» προκειμένου να αποφευχθεί η υπέρ – διάγνωση (ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω παχυσαρκίας) και η υπό – διάγνωση (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα λόγω καχεξίας ή υποσιτισμού) (Πίνακας 1) (Seller – Perez et al., 2016).

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια και κύριες διαφορές μεταξύ των συστημάτων RIFLE, AKIN και KDIGO. Πηγή: Seller - Perez et al., 2016. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. Med Intensiva 2016;40(6):374-384 (p. 379, Table 2)

	Serum creatinine changes			Diuresis changes
	RIFLE	AKIN	KDIGO	All
Definition level	SCr changes in one week	SCr changes in 48 h	SCr changes in 48 h or suspected in one week	
RIFLE R AKIN I	↑ 1.5–2 times	↑ 0.3 mg/dL or ↑ 1.5–2 times	↑ 0.3 mg/dL or ↑ 1.5–2 times	<0.5 mL/kg/h >6 h
RIFLE I AKIN II	↑ 2–3 times	↑ 2–3 times	↑ 2–3 times	<0.5 mL/kg/h >12 h
RIFLE F AKIN III	↑ >3 times or ↑ □ 0.5 mg/dL acute when SCr >4 mg/dL	↑ >3 times or ↑ 0.5 mg/dL acute when SCr >4 mg/dL or RRT	↑ >3 times or ↑ >4 mg/dL or RRT	<0.3 mL/kg/h >24 h or anuria >12 h
Loss of function (L)	Complete loss >4 weeks			
End stage (E)	Complete loss >2 months			

SCr: serum creatinine; RRT: renal replacement therapy.

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατά την σύγκριση της ικανότητας των κριτηρίων RIFLE, AKIN και KDIGO όσον αφορά τόσο τη διάγνωση και τη ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης όσο και την καθιέρωση της πρόγνωσης, παρατηρήθηκε αποδεκτή συμφωνία μεταξύ των κριτηρίων RIFLE και AKIN και καλή συσχέτιση μεταξύ των κριτηρίων AKIN και KDIGO (Ellis and Jenkins, 2014; Thomas et al., 2015). Όσον αφορά τις εκβάσεις, μία ανάλυση διαπίστωσε ότι τα κριτήρια AKIN, RIFLE και KDIGO αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες με συγκρίσιμη προβλεπτική δύναμη της θνησιμότητας. Ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός κρεατινίνης ορού και διούρησης θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόβλεψη των εκβάσεων σε σύγκριση με την κρεατινίνη ορού από μόνη της (Seller – Perez et al., 2016).

Οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν και συνέκριναν αυτά τα κριτήρια, παρατήρησαν ορισμένα μειονεκτήματα που δεν έχουν επιλυθεί ακόμη. Αυτό οφείλεται κυρίως στους εξής λόγους: (i) Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σχεδόν αποκλειστικά από νοσηλευόμενους ασθενείς και δεν είχαν τη δυνατότητα να επεκταθούν σε άλλους πληθυσμούς. (ii) Παρουσιάστηκε σημαντική μεταβλητότητα στον ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης που χρησιμοποιείται στα διάφορα κριτήρια, καθώς ορισμένες ομάδες χρησιμοποιούσαν μόνο την κρεατινίνη ορού, ενώ άλλες χρησιμοποιούσαν την κρεατινίνη ορού σε συνδυασμό με διούρηση, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει οριστική συναίνεση σχετικά με την επιλογή των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Ανεξάρτητα από την επιλογή των κριτηρίων, η αυξημένη σοβαρότητα της οξείας νεφρικής βλάβης συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα (Bagshaw et al., 2008; Herrera – Gutierrez et l., 2011; Hoste et al., 2006; Uchino et al., 2006). (iii) Είναι επίσης σαφές ότι η νοσηλεία αυξάνεται με την αύξηση της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης, με τις προοπτικές αποκατάστασης νεφρών να μειώνονται (Seller – Perez et al., 2016). Συμπερασματικά, οι κατευθυντήριες γραμμές της KDIGO αντιπροσωπεύουν την καλύτερη διαθέσιμη επιλογή, παρέχοντας τις βάσεις για την τρέχουσα πρακτική, την συνεχή έρευνα και την κατανομή των πόρων. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί εάν αυτά τα συστήματα ταξινόμησης βελτιώνουν τα αποτελέσματα των ασθενών (Seller – Perez et al., 2016).

2.2 Αιτιολογία, αξιολόγηση του κινδύνου και επιδημιολογία

2.2.1 Αξιολόγηση κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη την επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης και την σημαντικότητα του αντίκτυπού της στην επιβίωση, θα αναμένονταν περισσότερο διαθέσιμες και λεπτομερείς πληροφορίες για τα αίτιά της. Ωστόσο, μέχρι πρόσφατα, παρουσιάζονταν δύο βασικά εμπόδια στην λήψη αξιόπιστων εκτιμήσεων της αιτιολογίας με αποτέλεσμα το δύσκολο χαρακτηρισμό του κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη. Πρώτον, η έλλειψη τυποποιημένων κριτηρίων για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης σήμαινε ότι μελέτες παρατήρησης δεν μπορούσαν εύκολα να συγκριθούν για να προσδιοριστεί η σύνδεση μεταξύ των δημογραφικών μεταβλητών με έναν γενικό κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης έναντι εκείνων που είναι ειδικές για την υποκείμενη κατάσταση, η οποία οδηγεί σε έκθεση που προάγει την οξεία νεφρική βλάβη. Για παράδειγμα, οι παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη σε περιβάλλον καρδιοχειρουργικής τείνουν να συγχέουν τους κινδύνους της οξείας νεφρικής βλάβης με τους

κινδύνους για καρδιαγγειακές παθήσεις (CardioVascular Disease, CVD) (Singbartl and Kellum, 2012).

Ένα σχετικό πρόβλημα που πηγάζει από τις μελέτες παρατήρησης είναι ότι η χρόνια νεφρική νόσος θέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο για οξεία νεφρική βλάβη (Hou et al., 1983; Nash et al., 2002). Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέστη δυνατό να διαχωριστεί η ευπάθεια για οξεία νεφρική βλάβη από παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική βλάβη. Σε μία μελέτη 5383 ασθενών, το φύλο και η φυλή δεν βρέθηκαν να μεταβάλλουν την ευπάθεια της οξείας νεφρικής βλάβης, ενώ αντίθετα η ηλικία ήταν ένας συνεπής παράγοντας κινδύνου (Hoste and Kellum, 2006). Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον ότι η εισαγωγή στην χειρουργική μονάδα αυξάνει τον κίνδυνο για οξεία νεφρική βλάβη από ό, τι οι εισαγωγές στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για καρδιαγγειακές, νευρολογικές και αναπνευστικές νόσους / λοιμώξεις, ενώ οι εισαγωγές περιπτώσεων τραύματος, κακοήθειας και άλλων αιτιών παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο. Ομοίως, σε πρόσφατα δεδομένα από 1836 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για πνευμονία βρέθηκε ότι το ένα τρίτο (34%) των ασθενών ανέπτυξαν οξεία νεφρική βλάβη. Οι βασικές ευπάθειες για οξεία νεφρική βλάβη σε αυτό το περιβάλλον περιλάμβανε την ηλικία, την Καυκάσια φυλή, και τις βασικές συννοσηρότητες όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιακή νόσος και ο διαβήτης (Murugan et al., 2010).

Ο κίνδυνος για νόσο αντιπροσωπεύει την αλληλεπίδραση μεταξύ της ευπάθειας (εγγενή χαρακτηριστικά του ασθενή) και της έκθεσης (αιτιολογικοί παράγοντες). Οι εκθέσεις που προάγουν την οξεία νεφρική βλάβη σε ευπαθείς πληθυσμούς περιλαμβάνουν την σήψη, την ισχαιμία, την ηπατική νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, μία μεγάλη χειρουργική επέμβαση (ειδικά αγγειακή ή καρδιακή), την μυνέκρωση, την αποφρακτική ουροπάθεια, και διάφορες νεφροτοξίνες (Uchino et al., 2005). Σε νοσηλεύομενους ασθενείς η σήψη είναι η κύρια αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης, και αντιπροσωπεύει σχεδόν το 50% των περιπτώσεων (Ali et al., 2007; Bagshaw et al., 2007; Uchino et al., 2005). Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η – προκαλούμενη από σήψη – οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται με βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο κίνδυνο θνησιμότητας (Bagshaw et al., 2008; Murugan et al., 2010).

Το δεύτερο εμπόδιο στην καθιέρωση ακριβών πληροφοριών σχετικά με τα αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης και επομένως για την εκτίμηση του κινδύνου είναι η ατελής κατανόηση της παθογένειας της οξείας νεφρικής βλάβης σε πολλά από τα περιβάλλοντα. Αν και υπάρχουν πολλές αιτίες, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η έλλειψη κατάλληλων ζωικών μοντέλων είναι ένας σημαντικός παράγοντας (Kellum, 2011; Murugan and Kellum, 2011). Ως εκ τούτου, για την οξεία νεφρική βλάβη που εμφανίζεται σε πολλά περιβάλλοντα

(π.χ. σήψη, καρδιοχειρουργική επέμβαση), απαιτείται καλύτερη κατανόηση της παθογένειας (Singbartl and Kellum, 2012).

2.2.2 Αιτιολογία και επιδημιολογία

Η οξεία νεφρική είναι συχνά και αντιπροσωπεύει ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας (Bouchard et al., 2015; Hoste et al., 2015). Οι επιπτώσεις της οξείας νεφρικής βλάβης έχουν ξεπεράσει το πλαίσιο φροντίδας και περιλαμβάνουν σημαντικές δαπάνες και επιβαρύνσεις για τα ιδρύματα και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, καθώς επίσης συμβάλλουν στην μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Lameire et al., 2013; James et al., 2011). Το 2014, η Διεθνής Νεφρολογική Εταιρεία (International Society of Nephrology) ξεκίνησε το Project “0by25”, με στόχο την μείωση της – σχετιζόμενης με οξεία νεφρική βλάβη -θνησιμότητας, παγκοσμίως, προωθώντας καθολικές δράσεις και ενθαρρύνοντας την επιστημονική διάδοση του θέματος (Mehta et al., 2016).

Η χρήση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συμβάλλουν σε αποκλίσεις που παρατηρούνται σε έρευνες που μελετούν τα ποσοστά επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης (Ricci et al., 2005; Selby et al., 2016). Σχετικά με τη γεωγραφική θέση, το ποσοστό θνησιμότητας της οξείας νεφρικής βλάβης είναι υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες (dos Santos et al., 2019). Όπως αποδεικνύεται από μία διεθνής πολυκεντρική μελέτη, ο κίνδυνος θνησιμότητας σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης είναι 4 φορές υψηλότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες, κυρίως λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πόρων που είναι απαραίτητοι για την επαρκή και έγκαιρη διαχείριση της εκδήλωσης (Bouchard et al., 2015). Η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης αυξάνει την διάρκεια της νοσηλείας, απαιτεί περισσότερα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και εξειδικευμένο ανθρώπινο δυναμικό, αυξάνοντας – κατά επέκταση – το κόστος των υπηρεσιών και των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Ο περιορισμός όλων αυτών των πόρων, σε συνδυασμό με την ισχύουσα πραγματικότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των ασθενών σε περιοχές με χαμηλότερους πόρους (dos Santos et al., 2019).

Ο πληθυσμός και ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων που συμπεριλαμβάνονται σε μία μελέτη πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη. Μία μελέτη ανέφερε ότι η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης ήταν 2.5% με βάση δεδομένα από περίπου 8.000 εγγεγραμένους ασθενείς από τη βάση δεδομένων Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care – II (Zampieri

et al., 2016). Στον αντίποδα, μία μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από μία μονοκεντρική έρευνα με 51 ασθενείς κατά την μετεγχειρητική περίοδο καρδιολογικής χειρουργικής επέμβασης, παρουσίασε επίπτωση μεγαλύτερη από 90% (Nasximento et al., 2015). Επιπλέον, σε δύο πρόσφατες πολυεθνικές πολυκεντρικές μελέτες, η μέση επίπτωση της εκδήλωσης ήταν 40.5% και η μέση θνησιμότητα ήταν 23%, φτάνοντας πάνω από το 30% μεταξύ των περιπτώσεων που απαιτούσαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Bouchard et al., 2015; Hoste et al., 2015). Αυτά τα δεδομένα επιδεικνύουν ότι η επιβάρυνση της οξείας νεφρικής βλάβης, παγκοσμίως, είναι ανησυχητική και αυξάνεται τα τελευταία δέκα χρόνια, απαιτώντας την υιοθέτηση ενός διεπιστημονικού μοντέλου υγειονομικής περίθαλψης. Επιπλέον, ιατροί διαφορετικών ειδικοτήτων (εντατικολόγοι και νεφρολόγοι, μεταξύ άλλων) θα πρέπει να συνεργάζονται με μία εξειδικευμένη νοσηλευτική ομάδα, φαρμακοποιούς, φυσιοθεραπευτές και διατροφολόγους, που ο καθένας να φέρει συγκεκριμένη επαγγελματική πείρα στην ενσωμάτωση ποιοτικής εντατικής θεραπείας (Bouchard et al., 2015; Hoste et al., 2015; Lameire et al., 2013).

Η δημογραφική μετάβαση στις ανεπτυγμένες χώρες και, πιο πρόσφατα στις αναπτυσσόμενες χώρες, έχει φέρει κλινικές – επιδημιολογικές αλλαγές στο πληθυσμιακό προφίλ, που μεταφράζεται με αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ατόμων. Η γήρανση και οι χρόνιες ασθένειες συγκαταλέγονται στους κύριους παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη, καθώς έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμες μεταβολικές και φυσιολογικές αλλοιώσεις που οδηγούν σε μειωμένη νεφρική λειτουργία (Anderson et al., 2011). Επιπλέον, αυτές οι αλλαγές έχουν προκαλέσει μία αύξηση της επιβάρυνσης που προκαλείται από τις χρόνιες – εκφυλιστικές παθολογικές καταστάσεις (Correa – Rotter et al., 2004). Ο Zhou και οι συνεργάτες του ανέφεραν σημαντική επίπτωση στον κίνδυνο θνησιμότητας από οξεία νεφρική βλάβη μεταξύ ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών (Zhou et al., 2016). Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή μεταξύ ατόμων άνω των 60 ετών, με τον κίνδυνο να αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία, καθώς και η πιθανότητα απαίτησης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, η οποία αυξάνει περαιτέρω το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών (Bouchard et al., 2015; Hoste et al., 2015; Yokota et al., 2017).

Πολλές μελέτες παρουσιάζουν το σακχαρώδη διαβήτη και την συστηματική αρτηριακή υπέρταση ως χρόνιες ασθένειες που αποτελούν τους πιο διαδεδομένους παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη. Επιπλέον, αυτές οι χρόνιες καταστάσεις συχνά αυξάνουν την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη και την συνυπάρχουσα σήψη (Hammond et al., 2016; Legrand et al., 2013; Martinuzzi et al., 2014), την υπερφόρτωση

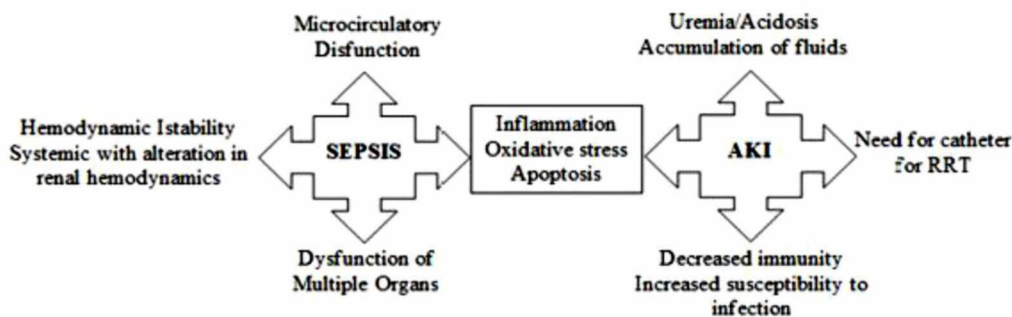
υγρών (Bouchard et al., 2015; Teixeira et al., 2013; Thongprayoon et al., 2016), τη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων (Hammond et al., 2016) ή μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις (Nasximento et al., 2015; Zhao et al., 2017). Άλλες χρόνιες παθολογικές καταστάσεις που επίσης σημειώνονται ως παράγοντες κινδύνου για την επίπτωση και τη θνησιμότητα της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές νόσους (Luft et al., 2016; Thongprayoon et al., 2016), αναπνευστικές νόσους (Kim et al., 2015; Luna et al., 2016), εγκεφαλοαγγειακές νόσους (Hammond et al., 2016), κίρρωση (Gaiao et al., 2016; Singh et al., 2016), καρκίνος (Cordoba – Sanchez et al., 2016; Legrand et al., 2013) και μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Daher et al., 2014; Luna et al., 2016).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη νεφρική λειτουργία ως έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη (dos Santos et al., 2019). Ο Luo και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία προοπτική ανάλυση (>3.000 ενήλικες ασθενείς) και παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη που προσδιορίζονται με κριτήρια KDIGO παρουσίαζαν ήδη μειωμένη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με αυτούς χωρίς οξεία νεφρική βλάβη (Luo et al., 2014). Στο ίδιο σκεπτικό, ο Yokota και οι συνεργάτες του, σε μία προοπτική μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς, επιβεβαίωσαν ότι οι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη παρουσίασαν μειωμένη κρεατινίνη ορού σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς (Yokota et al., 2017). Σε άλλες μελέτες, νοσηλευόμενοι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη είχαν υψηλότερη τιμή κρεατινίνης ορού και συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας (Miralles et al., 2015; Pere et al., 2015; Podoll et al., 2013).

Παρουσία σηψαιμίας, η αναφερόμενη επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης ήταν μεγαλύτερη από 70%, και το ποσοστό θνησιμότητας άγγιζε το 80%, με υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Hoste et al., 2015; Luna et al., 2016; Martinuzzi et al., 2014). Η σήψη ήταν επίσης ανεξάρτητος παράγοντας που αύξησε τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών (Martinuzzi et al., 2014). Η παθοφυσιολογική δυναμική της αλληλεπίδρασης μεταξύ της σήψης και της οξείας νεφρικής βλάβης δεν είναι πλήρως κατανοητή, και η σχέση μεταξύ σήψης και οξείας νεφρικής βλάβης, μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακή, σπειραματική, σωληναριακή και διάμεση βλάβη στα νεφρά. Παρόλα αυτά, πιστεύεται ότι η φλεγμονώδης διαδικασία, το οξειδωτικό στρες και η απόπτωση συμβάλλουν σε αυτά τα γεγονότα (Εικόνα 1). Η αγγειοδιαστολή, η υποαιμάτωση και η ισχαιμική βλάβη είναι πιθανώς οι κύριες επιβλαβείς επιπτώσεις αυτής της αλληλεπίδρασης (Lameire et al., 2013; Mehta et al., 2016).

Οι νεφροτοξικοί παράγοντες αποτελούν έναν σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στην οξεία νεφρική βλάβη (Singh et al., 2016). Δύο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει διακριτά αποτελέσματα της επίδρασης της νεφροπάθειας από σκιαγραφικό μέσο (Contrast – Induced Nephropathy, CIN). Οι μελέτες του Hocine, Kim και των συνεργατών του παρόλο που έδειξαν παρόμοια επίπτωση της CIN, περίπου το 15% των ασθενών με CIN είχαν ποσοστό θνησιμότητας 11% υψηλότερο από εκείνους χωρίς CIN (Hocine et al., 2016; Kim et al., 2015). Αντιθέτως, σε άλλη μελέτη, η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με και χωρίς CIN ήταν παρόμοια (~15 ημέρες) (Kim et al., 2015).

Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε ότι η υπερφόρτωση υγρών μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης, ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και θνησιμότητα (Gaiao et al., 2016; Teixeira et al., 2013; Thongprayoon et al., 2016; Wang et al., 2015). Η υπερφόρτωση υγρών μπορεί να προωθήσει νεφρικό διάμεσο οίδημα και επακόλουθη κατακράτηση νερού, αυξημένη διάμεση πίεση, μείωση της αιματικής ροής των νεφρών και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Gaiao et al., 2016; Teixeira et al., 2013). Επιπλέον, είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, της κεντρικής φλεβικής πίεσης, που συμβάλλουν σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Gaiao et al., 2016; Teixeira et al., 2013; Wang et al., 2015).



Εικόνα 1: Φυσιοπαθολογική αλληλεπίδραση μεταξύ σήψης και οξείας νεφρικής βλάβης. Πηγή: dos Santos et al., 2019. An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. Rev Assoc Med Bras 2019;65(8):1094-1101 (p. 1098, figure 1)

Η χρήση διουρητικών σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι συχνή και μία από τις πρώτες στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση των συνεπειών της υπερφόρτωσης υγρών. Ωστόσο, η χορήγηση τους μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (Miralles et al., 2015; Nisula et al., 2013). Στην Νότια Αμερική, η χορήγηση

διουρητικών συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (Miralles et al., 2015). Μία πολυκεντρική Φινλανδική μελέτη αναγνώρισε ότι το 78.1% των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη υποβλήθηκε σε θεραπεία με αγγειοδραστικά φάρμακα. Επιπλέον, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη που χρησιμοποιούσαν διουρητικά είχαν αιμοδυναμική αστάθεια ή σοβαρή σήψη, και η χρήση διουρητικών αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για την αύξηση της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης (Nisula et al., 2013).

Οι καρδιολογικές, γαστρεντερικές, ορθοπεδικές, γυναικολογικές, ουρολογικές και νευρολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και οι μεταμοσχεύσεις έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της οξείας νεφρικής βλάβης και είναι υπεύθυνες για την αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας (Harris et al., 2015; Hoste et al., 2015). Επιπρόσθετα, η ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να αυξήσει σημαντικά τόσο τη διάρκεια νοσηλείας όσο και την θνησιμότητα των ασθενών (dos Santos et al., 2019). Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Βραζιλία, η θνησιμότητα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης άγγιξε το 58.4% στη Νοτιοανατολική περιοχή, το 84.2% στη Νότια περιοχή (Valente et al., 2013), και ο μέσος όρος διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο έφτασε τις 36 ημέρες (Luft et al., 2016). Σε δύο μελέτες, η θνησιμότητα των ασθενών με συνεχή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ήταν περίπου 50% (Gaíao et al., 2016; Rodriguez et al., 2016) και σε μία μελέτη, η θνησιμότητα σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης με συνεχείς και διαλείπουσες μεθόδους έφτασε το 74.4% (Czempik et al., 2016). Τέλος, υπάρχουν μελέτες στις οποίες η ανάγκη για μηχανικό αερισμό (Bouchard et al., 2015; Danziger et al., 2016; Singh et al., 2016) καθώς και η αυξημένη κεντρική πίεση (Levi et al., 2013) και η μεταβολική οξέωση (Danziger et al., 2016; Hocine et al., 2016; Kwizera et al., 2016) έχουν αποδειχθεί ότι ήταν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη και θνησιμότητα σε ασθενείς που παρουσίασαν ήδη νεφρική βλάβη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου ενυπάρχουν σε ειδικούς πληθυσμούς όπως ασθενείς με μολυσματικές ασθένειες (Danziger et al., 2016), σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα (Cordoba – Sanchez et al., 2016), υπέρβαρα / παχύσαρκα άτομα (Gaíao et al., 2016), άτομα με μαιευτικές επιπλοκές (Jonard et al., 2014) και ελονοσία (Kwizera et al., 2016).

Κεφάλαιο 3: Παθοφυσιολογία οξείας νεφρικής βλάβης

Η παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς καθώς τα νεφρά είναι πολύπλοκα και μάλλον δυσπρόσιτα όργανα. Τα ζωικά μοντέλα δεν αντανακλούν επαρκώς την ανθρώπινη παθοφυσιολογία (όπου οι συννοσηρότητες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο) και το σύνδρομο της οξείας νεφρικής βλάβης είναι ετερογενές (Barasch et al., 2017), όπως απεικονίζεται από πρόσφατες μελέτες που αποδεικνύουν διαφορετικές γονιδιωματικές αποκρίσεις στην εξάντληση του όγκου, σε ισχαιμικά και σηπτικά ζωικά μοντέλα της οξείας νεφρικής βλάβης (Mag et al., 2015; Xu et al., 2017). Στην κλινική πράξη, είναι πιθανό να υπάρχουν διακριτά, αλλά αλληλεπικαλυπτόμενα παθοφυσιολογικά παραδείγματα της οξείας νεφρικής βλάβης που μπορεί να απαιτούν εξατομικευμένες θεραπείες, εξηγώντας εν μέρει την αποτυχία πολλών παρεμβάσεων σε κλινικές δοκιμές (Kellum and Prowle, 2018). Με εξαίρεση την εγγενή νεφρική νόσο, η παθολογία της οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να κυμαίνεται από μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, μεσολαβούμενο από συστηματικές ή τοπικές αιμοδυναμικές μεταβολές έως σωληναριακή νέκρωση. Μέσα σε αυτή την σύνθετη παθοφυσιολογία, εμφανίζονται μία σειρά προτύπων φλεγμονώδους, ισχαιμικής και νεφροτοξικής νεφρικής βλάβης που μπορούν να συμβούν διαδοχικά και ταυτόχρονα και μπορούν να επηρεαστούν από υποκείμενες νόσους (Pickkers et al., 2021).

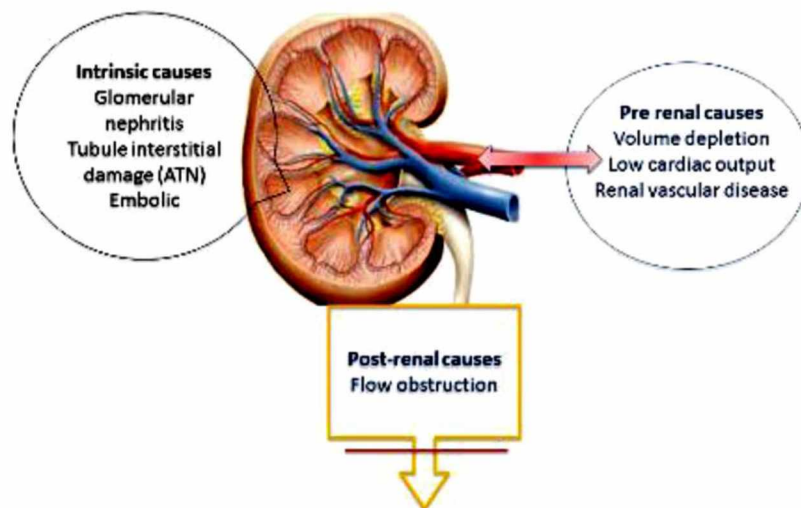
Η κύριες αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης είναι η ισχαιμία, η υποξία και η νεφροτοξικότητα. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη βλάβη και την επιδιόρθωση είναι πολύπλοκοι. Ο νεφρός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην ισχαιμία και τις τοξίνες, με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοσυστολής, ενδοθηλιακής βλάβης και ενεργοποίησης των φλεγμονωδών διεργασιών. Αυτή η ευαισθησία προκύπτει εν μέρει από αγγειακές – σωληναριακές αλληλεπιδράσεις στο μυελό των νεφρών, όπου η μερική πίεση οξυγόνου είναι χαμηλή, καθιστώντας το νεφρό πιο ευάλωτο στην μειωμένη ροή αίματος στους νεφρούς (Renal Blood Flow, RBF) (Bonventre, 2010). Παρουσία μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης – δευτερογενώς λόγω της υποαιμάτωσης – η φυσιολογική απόκριση του νεφρού αντιπροσωπεύει την μέγιστη συγκέντρωση των ούρων και την επαναρρόφηση του νατρίου σε μία προσπάθεια διατήρησης ή αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου και της ομαλοποίησης της νεφρικής αιμάτωσης. Ωστόσο, μία παρατεταμένη μείωση της νεφρικής αιμάτωσης μπορεί να οδηγήσει σε μη – αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη, οδηγώντας σε ισχαιμική οξεία νεφρική βλάβη ή οξεία σωληναριακή νέκρωση, η οποία είναι η πιο σοβαρή μορφή της οξείας νεφρικής βλάβης. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση χαρακτηρίζεται από βλάβη στα σωληναριακά κύτταρα, κυρίως

σε απομακρυσμένες περιοχές του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του παχύ ανερχόμενου άκρου του βρόχου Henle (Basile et al., 2012).

Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρεις ευρείες αιτιολογικές κατηγορίες (Εικόνα 2) (Zaragoza and Renteria, 2017):

1. Προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη
2. Εγγενής οξεία νεφρική βλάβη
3. Μετά – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη

Η προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη αναφέρεται σε καταστάσεις υπο – αιμάτωσης των νεφρών απουσία παρεγχυματικής βλάβης. Η μετά – νεφρική ή αποφρακτική οξεία νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται από οξύ αποκλεισμό του ουροποιητικού συστήματος. Όσον αφορά την εγγενή δυσλειτουργία, η οξεία βλάβη παρατηρείται στο νεφρικό παρέγχυμα, όπως στην οξεία σωληναριακή νέκρωση, την οξεία διάμεση νεφρίτιδα ή / και την οξεία σπειραματονεφρίτιδα. Οι όροι «προ – νεφρική», «εγγενής» και «μετά – νεφρική» χρησιμοποιούνται για την ομαδοποίηση των κοινών παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών και όχι για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης (Zaragoza and Renteria, 2017).



Εικόνα 2: Παραδοσιακές αιτιολογικές κατηγορίες της οξείας νεφρικής βλάβης. Πηγή: Zaragoza and Renteria, 2017. Chapter 5 - Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. INTECH (p. 104, Figure 1)

3.1 Προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη

Η προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη είναι η πιο κοινή παθοφυσιολογική αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης (30 – 60% των περιπτώσεων). Κατά την προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη οι αποκρίσεις ξεκινούν με την μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, τη διέγερση των βαροϋποδοχέων που οδηγούν στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (Renin – Angiotensin – Aldosterone System, RAAS), και την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, αγγειοπρεσίνης. Η ενεργοποίηση των συμπαθητικών νεύρων του νεφρού περιορίζει τα προσαγωγά (προ – σπειραματικά) αρτηρίδια και διεγείρει την απελευθέρωση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή. Η έκκριση ρενίνης επίσης διεγείρεται άμεσα – σε απόκριση στην υποογκαιμία – από αλλαγές στην αιμοδυναμική. Η έκκριση της ρενίνης ενεργοποιεί έναν καταρράκτη με τελική παραγωγή της αγγειοτενσίνης II. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την αρτηριακή αγγειοσυστολή. Ωστόσο, η επίδραση στο προσαγωγό αγγείο αντιτίθεται σε αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες, καλικρεΐνη, κινίνες και νιτρικό οξείδιο. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι η αγγειοσυστολή τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών αρτηριδίων και η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης για τη διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα με την παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (κλασματική απέκκριση νατρίου) (Oliver et al., 1983; Thadhani et al., 1996; Yared et al., 1985).

Σε κλασικές μορφές της προ – νεφρικής οξείας νεφρικής βλάβης, η μειωμένη πίεση νεφρικής αιμάτωσης (ή αυξημένη νεφρική φλεβική πίεση) σε συνδυασμό με την αρτηριακή στένωση μειώνουν την σπειραματική τριχοειδή υδροστατική πίεση και την πίεση υπερδιήθησης, μειώνοντας κατά επέκταση και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να προκληθεί από απώλεια ή μετατοπίσεις του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, μείωση της καρδιακής παροχής, συστημική αγγειοδιαστολή, ενδο – νεφρική αγγειοσυστολή ή αύξηση της νεφρικής φλεβικής πίεσης (Zaragoza and Renteria, 2017).

3.2 Εγγενής οξεία νεφρική βλάβη

Η εγγενής οξεία νεφρική βλάβη συνήθως κατηγοριοποιείται στην σωληναριακή, τη διάμεση, την σπειραματική και την αγγειακή ανάλογα με την περιοχή των νεφρώνων που επηρεάζονται περισσότερο. Η πιο συνήθης εγγενής αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση (85 – 90% των περιπτώσεων εγγενούς οξείας νεφρικής βλάβης). Τα αίτια της οξείας σωληναριακής νέκρωσης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: ισχαιμία – βλάβη επαναιμάτωσης, νεφροτοξικότητα και σήψη. Η σχετιζόμενη με σήψη οξεία σωληναριακή νέκρωση έχει μοναδικά χαρακτηριστικά και μπορεί να αναπτυχθεί απουσία έκδηλης νεφρικής ισχαιμίας (Uchino et al., 2005).

3.2.1 Σχετιζόμενη με σήψη ATN

Η σήψη έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος παράγοντας που προκαλεί οξεία νεφρική βλάβη. Η σχετιζόμενη με σήψη – οξεία νεφρική βλάβη (Sepsis – Associated AKI, SA – AKI) ενέχει υψηλή επιβάρυνση νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παιδιά και ενήλικες. Τα δεδομένα παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η βλάβη κατά τη διάρκεια της σχετιζόμενη με σήψη – οξεία νεφρική βλάβη εμφανίζεται νωρίς κατά την κρίσιμη νόσο και αμέσως μετά την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Σε μία μεγάλη πρόσφατη μελέτη – κοόρτης, το 68% των 5.443 ασθενών με σηπτικό σοκ είχαν ενδείξεις οξείας νεφρικής βλάβης εντός 6 ωρών μετά την παρουσίαση. Η ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης αργότερα κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου σήψης έχει συσχετιστεί με δυσμενή κλινικά αποτελέσματα και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας (76.5% έναντι 61.5% στην πρόιμη οξεία νεφρική βλάβη) (Albaidi et al., 2015).

Η μεσολαβούμενη από σήψη υπο – αιμάτωση που οδηγεί σε σωληναριακή νέκρωση έχει παραδοσιακά αναφερθεί ως η κύρια παθοφυσιολογία για την σχετιζόμενη με σήψη – οξεία νεφρική βλάβη. Ωστόσο, αυξανόμενα στοιχεία αμφισβητούν αυτό το παράδειγμα, καθώς πολλοί βλαπτικοί παράγοντες αναγνωρίζονται πλέον ότι διαδραματίζουν ρόλο στη σχετιζόμενη με σήψη – οξεία νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανόμενων της ισχαιμίας – βλάβης επαναιμάτωσης, της φλεγμονής των νεφρώνων, του υποξικού και / ή οξειδωτικού στρες, της καθοδηγούμενης από κυτοκίνες ή χυμοκίνες άμεσης σωληναριακής βλάβης, και απόπτωσης σωληναριακών ή μεσεγχυματικών κυττάρων. Η σωληναριακή κυτταρική βλάβη συμβάλλει στην πρόοδο της οξείας νεφρικής βλάβης κατά τη διάρκεια της σήψης. Αρκετοί αιτιολογικοί μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται, αλλά η σωληναριακή νέκρωση, που παραδοσιακά αναφέρεται ως ο κύριος κυτταρικός διακόπτης για βλάβη, δεν υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα

πειραματικά στοιχεία. Η απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων του νεφρού ως απόκριση στο στρες της συστηματικής σήψης αναφέρεται πλέον ως ένας πιθανός μηχανισμός βλάβης στη σχετιζόμενη με σήψη – οξεία νεφρική βλάβη (Bellomo et al., 2011; Brenner et al., 1990; Alobaidi et al., 2015).

Ομοίως, η κυτταρική υποξία είναι ένας μοριακός βλαπτικός παράγοντας της σχετιζόμενης με σήψη – οξείας νεφρικής βλάβης. Η ιστική υποξία στα νεφρά κατά τη διάρκεια της σήψης μπορεί να οριστεί από φλεγμονή, αλλαγές στη συγκέντρωση του νιτρικού οξειδίου, νιτροζωτικό ή οξειδωτικό στρες και δυσρύθμιση. Η υπο – ρύθμιση των μεσολαβητών της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της σήψης και της προστασίας της μιτοχονδριακής αναπνοής μπορεί να μετριάσει τη νεφρική βλάβη κατά τη σήψη (Alobaidi et al., 2015; Heyman et al., 2012; Gomez et al., 2014).

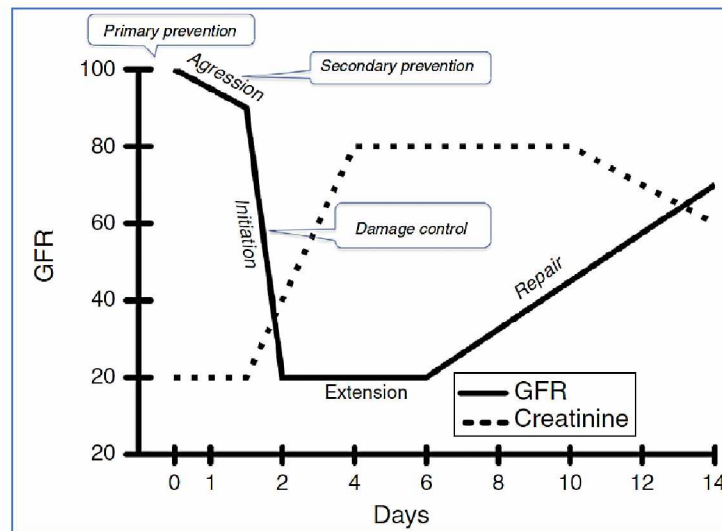
3.3 Μετά – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη

Η οξεία νεφρική βλάβη που προκύπτει από απόφραξη αντιπροσωπεύει συνήθως λιγότερο από το 5% της οξείας νεφρικής βλάβης. Η απόφραξη πάνω από το επίπεδο της ουροδόχου κύστεως αναφέρεται ως απόφραξη της άνω ουροποιητικής οδού. Η ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης από απόφραξη της άνω ουροποιητικής οδού απαιτεί την παρουσία διμερούς απόφραξης ή μονομερούς απόφραξης σε περιβάλλον μονού εν λειτουργία νεφρού ή δυσλειτουργία του ετερόπλευρου νεφρού (Zaragoza and Renteria, 2017). Ασθενείς με αποφρακτική νόσο μπορεί να παρουσιάσουν ανουρία εάν η απόφραξη είναι πλήρης, φυσιολογικό ή αυξημένο όγκο ούρων σε μερική απόφραξη ή διακυμάνσεις στην ούρηση με περιόδους ανουρίας που εναλλάσσονται με ταχεία διέλευση των ούρων. Στην οξεία φάση της απόφραξης, η ενδοσωληναριακή πίεση αυξάνεται σε τιμές μεγαλύτερες από τη νεφρική φλεβική πίεση αντικαθιστώντας την τελευταία στην εξίσωση της πίεσης διήθησης. Όταν η ενδοσωληναριακή πίεση αγγίζει την τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης, η πίεση διήθησης πέφτει κάτω από το εύρος της αυτορρύθμισης, μερικές φορές αγγίζοντας το μηδέν (Liano et al., 1998).

3.4 Φάσεις οξείας νεφρικής βλάβης

Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να χωριστεί σε καλά – χαρακτηριζόμενες και διαδοχικές φάσεις. Ειδικότερα αυτές περιλαμβάνουν την έναρξη (initiation), τη διατήρηση (maintenance)

και την ανάκτηση (recovery) (Lopez – Novoa et al., 1977) και, πιο πρόσφατα, ο Sutton και οι συνεργάτες του πρόσθεσαν την προ – νεφρική φάση (pre – renal) και τη φάση επέκτασης (extension) (Sutton et al., 2002), καθιερώνοντας πέντε παθοφυσιολογικά στάδια κατά τη διάρκεια της ισχαιμικής οξείας σωληναριακής νέκρωσης (Basile et al., 2012; Lopez – Novoa et al., 1977; Molitoris et al., 2002; Sutton et al., 2002) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Θεωρητική σχέση μεταξύ του ποσοστού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της κρεατινίνης ορού (SCr), με έμφαση στον πιθανό αντίκτυπο των έγκαιρων παρεμβάσεων στην πορεία της νεφρικής βλάβης. Πηγή: Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. Med Intensiva 2016;40(6):374-384 (p. 376, Figure 2)

3.4.1 Προ – νεφρική φάση

Σε συνέχεια με το επόμενο στάδιο, η προ – νεφρική φάση συμβαίνει ότι η RBF μειώνεται αλλά η κυτταρική ακεραιότητα συνεχίζει να διατηρείται (Herrera – Gutierrez et al., 2013).

3.4.2 Έναρξη

Η έναρξη χαρακτηρίζεται από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης λόγω αύξησης της πίεσης υπερδιήθησης. Η ισχαιμική βλάβη στο τμήμα S3 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του παχύ ανερχόμενου άκρου του βρόγχου Henle λόγω της υψηλής κατανάλωσης ATP σε αυτές τις περιοχές, που εντοπίζονται στην εξωτερική πλευρά του μυελού όπου η μερική πίεση οξυγόνου είναι χαμηλότερη. Η ισχαιμία προκαλεί εξάντληση του ATP, αναστολή της ενεργού μεταφοράς νατρίου, τον σχηματισμό αντιδραστικών ειδών οξυγόνου

(Reactive Oxygen Species, ROS), μεταβολές στη δομή του κυτταροσκελετού και απώλεια της πολικότητας των κυττάρων (μετατόπιση Na / K ATPase), στενές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων (E – καδερίνη) και προσκόλληση των κυττάρων στη βασική μεμβράνη (ιντεγκρίνες). Η συσσώρευση των αποκολλημένων κυττάρων και των νεκρωτικών θραυσμάτων στον αυλό των σωληναρίων συμβάλλουν στην απόφραξη και την παλινδρόμηση της σπειραματικής διήθησης (Εικόνα 3). Αυτή η βλάβη μπορεί να αποκατασταθεί με πρόωμη αποκατάσταση της αιματικής ροής (Seller – Perez et al., 2016).

3.4.3 Επέκταση

Οι μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές που εμφανίζονται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και στο σωληναριακό επιθήλιο του νεφρού, έχουν ως αποτέλεσμα την πρόσληψη κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυττάρων, όπως ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων και μακροφάγων και την έκφραση μορίων κυτταρικής πρόσφυσης και χημειοκινών. Τα κύτταρα του τμήματος S3 παράγουν τον ρυθμιστικό παράγοντα της ιντερφερόνης – 1 (Interferon Regulatory Factor – 1, IRF – 1), ο οποίος ενεργοποιεί την μεταγραφή προφλεγμονωδών γονιδίων. Τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου παράγουν κυτοκίνες (παράγοντας νέκρωσης όγκων – α [Tumor Necrosis Factor – α, TNF – α], μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας – β [Transforming Growth Factor – β, TGF – β], ιντερλευκίνες) και σε συνδυασμό με τις ιντερλευκίνες – 18 και – 6 απελευθερώνονται στον αυλό των σωληναρίων, και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόωμοι βιοδείκτες της νεφρικής βλάβης. Επομένως, αυτή η βλάβη προκαλεί την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα ενδοθηλιακά και σωληναριακά κύτταρα, συμβάλλοντας στην πρόσληψη λευκοκυττάρων. Η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και την επέκταση της νεφρικής βλάβης (Εικόνα 3) (Chertow et al., 1998).

3.4.4 Διατήρηση

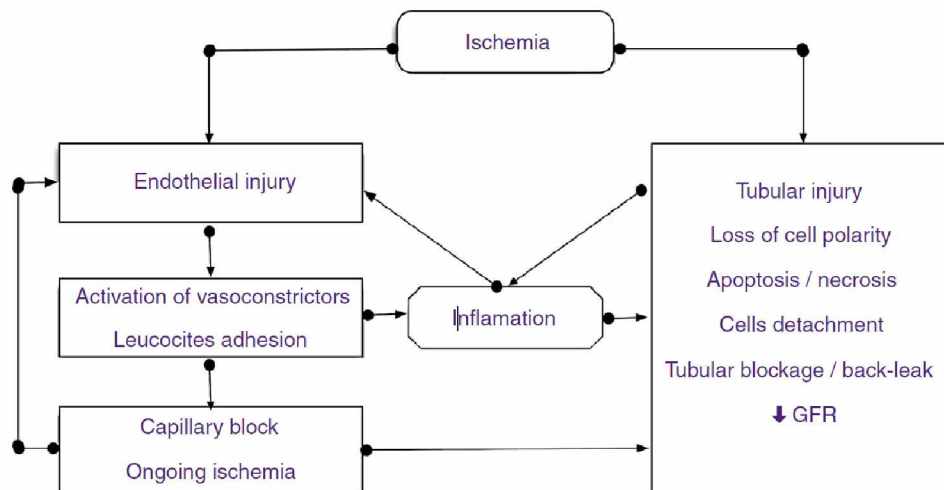
Η φάση της διατήρησης διαρκεί 1 – 2 εβδομάδες και κατά τη διάρκειά της ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης σταθεροποιείται στο χαμηλότερό του επίπεδο. Επίσης, σε αυτή τη φάση είναι εμφανείς η ολιγουρία και οι ουραιμικές επιπλοκές. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα λόγω της δυσρύθμισης της απελευθέρωσης αγγειοδραστικών παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, της συμφόρησης των αιμοφόρων

αγγείων του μυελού και της βλάβης από τα ROS και τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που παράγονται από τα λευκοκύτταρα και τα νεφρικά κύτταρα μετά από την επαναιμάτωση. Κατά τη διάρκεια αυτής της κλινικής φάσης, τα κύτταρα υφίστανται επιδιόρθωση, μετανάστευση, απόπτωση και πολλαπλασιασμό σε μία προσπάθεια αποκατάστασης και διατήρησης της κυτταρικής ακεραιότητας και της ακεραιότητας των σωληναρίων (Seller – Perez et al., 2016).

3.4.5 Ανάκτηση

Η φάση της ανάκτησης χαρακτηρίζεται από επιδιόρθωση και αναγέννηση του επιθηλίου των σωληναρίων, και σταδιακή επιστροφή των φυσιολογικών επιπέδων του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η διαφοροποίηση συνεχίζεται, η επιθηλιακή πολικότητα αποκαθίσταται και η φυσιολογική κυτταρική λειτουργία καθώς και η λειτουργία των οργάνων επιστρέφει στα φυσιολογικά της επίπεδα. Τα επιζώντα κύτταρα είναι αδρανή και υπόκεινται σε μία διαδικασία από – διαφοροποίησης και μετανάστευσης για την είσοδό τους στον κυτταρικό κύκλο και την ανασύσταση της βασικής μεμβράνης, μέσω αναγέννησης του κατεστραμμένου επιθηλίου. Για την επιτυχία αυτής της διεργασίας, πρέπει να υπάρχει μία παράλληλη διαδικασία κάθαρσης των συσσωρευμένων σωληναριακών κυττάρων. Η επιτυχής ανάκτηση εξαρτάται από το βαθμό στον οποίο επέρχονται αυτές οι διαδικασίες επιδιόρθωσης, οι οποίες μπορεί να είναι διακυβευμένες σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Basile et al., 2012; Lopez – Novoa et al., 1977; Sutton et al., 2002). Η ανάκτηση διαρκεί 1 – 2 εβδομάδες μετά την ομαλοποίηση της νεφρικής αιμάτωσης, μέσω επιδιόρθωσης και αναγέννησης των σωληναριακών κυττάρων (Lopez – Novoa et al., 1977).

Τα παθολογικά στοιχεία της ισχαιμικής οξείας σωληναριακής νέκρωσης χαρακτηρίζονται από εστίες νεκρωτικού σωληναριακού επιθηλίου, με αποκόλληση κυττάρων από τη βασική μεμβράνη και απόφραξη του αυλού των σωληναρίων με πρωτεΐνες Tamm – Horsfall και χρωστικές. Μολονότι η συσσώρευση των λευκοκυττάρων παρατηρείται συχνά στο *vasa recta*, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των σπειραμάτων και των αγγείων είναι φυσιολογικά. Η νέκρωση είναι πιο σοβαρή στο τμήμα S3 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, αλλά επηρεάζει επίσης το παχύ ανερχόμενο άκρο του βρόχου του Henle. Μετά την έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες, οι μορφολογικές αλλαγές τείνουν να είναι πιο εμφανείς στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και η κυτταρική νέκρωση είναι λιγότερο αισθητή για ισχαιμία (Lopez – Novoa et al., 1977) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Φυσιοπαθολογία της οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Πηγή: Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. Med Intensiva 2016;40(6):374-384 (p. 377, Figure 3)

Η κατανόηση της φυσιοπαθολογίας της οξείας νεφρικής βλάβης κατά τη διάρκεια της σήψης εξακολουθεί να είναι περιορισμένη, κυρίως λόγω της έλλειψης ιστολογικών μελετών και της αδυναμίας μέτρησης της νεφρικής μικροκυκλοφορικής ροής. Πράγματι, ακόμη και όταν τα αρχικά στάδια της οξείας νεφρικής βλάβης κατά τη διάρκεια της σήψης συνδέονται με υποαιμάτωση, όταν προκύπτει μία υπερ – δυναμική κατάσταση, η RBF βρέθηκε να είναι φυσιολογική ή ακόμη και αυξημένη, χωρίς σημαντικές ιστολογικές ενδείξεις σωληναριακής νέκρωσης. Συνεπώς, παράγοντες πέραν της ισχαιμίας μπορεί να συμμετέχουν στη γένεση της οξείας νεφρικής βλάβης σε περιβάλλον σήψης, συμπεριλαμβανομένης της απόπτωσης, των σπειραματικών και μυελικών μικροκυκλοφορικών διαταραχών, των κυτταρικών αλλαγών ως απόκριση στο χαρακτηριστικό προφλεγμονώδη καταρράκτη της σήψης, του οξειδωτικού στρες, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της βλάβης που προκαλείται από τον μηχανικό αερισμό, μεταξύ άλλων (Regueira et al., 2011).

3.5 Κλινικοί φαινότυποι

Ο προσδιορισμός των κλινικών φαινοτύπων με διαφορετική παθοφυσιολογία και εκβάσεις – αποτελέσματα είναι απαραίτητος για τον προσδιορισμό νέων θεραπευτικών στόχων (Kellum et al., 2018). Η σημασία του κλινικού πλαισίου απεικονίζεται στο καρδιονεφρικό σύνδρομο λόγω οξείας ανεπαρκούς αντιρρόπησης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, όπου η νεφρική συμφόρηση είναι ο κυρίαρχος παράγοντας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Αν και η επιτυχής επίλυση της υπερφόρτωσης υγρών με διουρητικά ή υπερδιήθηση μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση της κρεατινίνης ορού, ωστόσο, σχετίζεται με βελτιωμένη μακροπρόθεσμη νεφρική λειτουργία (Ahmad et al., 2018), ακόμα και σε ασθενείς με αυξημένους δείκτες νεφρικής βλάβης (Rao et al., 2019). Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι το όφελος της αποσυμφόρησης υπερτερεί της μέτριας αύξησης της κρεατινίνης ορού (Yoshioka et al., 2020). Εντούτοις, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, συχνά πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου και κλινικά περιβάλλοντα για οξεία νεφρική βλάβη συνυπάρχουν ή ακολουθούν διαδοχικά έτσι ώστε είναι δύσκολο να εξαχθούν σαφή κλινικά συμπεράσματα, τα οποία να τονίζουν τη σημασία περαιτέρω έρευνας για τον εντοπισμό υποκείμενων κυρίαρχων φαινοτύπων οξείας νεφρικής βλάβης για την καθοδήγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων (Pickkers et al., 2021).

3.6 Νεφροτοξικότητα

Υπάρχουν φάρμακα που είναι άμεσα νεφροτοξικά, φάρμακα που δεν είναι νεφροτοξικά αλλά παρεμβαίνουν στην ενδο – νεφρική αιμοδυναμική (δηλαδή, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης [Angiotensin Converting Enzyme, ACE] και μη – στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [Non – Steroidal Anti – Inflammatory Drugs, NSAIDs]) και φάρμακα που δεν είναι νεφροτοξικά, αλλά συσσωρεύονται σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας και, συνεπώς θα πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή. Τα πιο συχνά φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για νεφροτοξικότητα είναι οι σκιαγραφικοί παράγοντες και τα αντιβιοτικά, αλλά η τοξικότητα πολλαπλών φαρμάκων ίσως είναι το κυρίαρχο πρόβλημα. Κατά τη συνταγογράφηση φαρμάκων, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν τον τρόπο με τον οποίο αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν τη λειτουργία των νεφρών και εάν η κάθαρσή τους επηρεάζεται από την παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης. Η συνταγογράφηση νεφροτοξικών φαρμάκων ελαχιστοποιείται ως προς την συχνότητα και τη διάρκεια, ωστόσο, δεν πρέπει να παρακρατούνται σε απειλητικές – για τη ζωή – καταστάσεις λόγω ανησυχίας για οξεία νεφρική βλάβη (Ostermann et al., 2020). Τα φάρμακα με δυνητικά νεφρο – προστατευτικές επιδράσεις θα πρέπει να συνεχιστούν ακόμη και εάν σχετίζονται με ήπια αύξηση της κρεατινίνης στον ορό (π.χ. αναστολείς ACE σε διαβητική νεφροπάθεια) (Pickkers et al., 2021).

Ιστορικά, οι σκιαγραφικοί παράγοντες έχουν θεωρηθεί ως σημαντική αιτία για οξεία νεφρική βλάβη. Ωστόσο, πρόσφατες παρατηρητικές μελέτες δεν εντόπισαν καμία διαφορά στην επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης μεταξύ ατόμων εκτέθηκαν σε σύγχρονους σκιαγραφικούς

παράγοντες και ατόμων – ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι ο κίνδυνος πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικούς παράγοντες (αιτιώδης συσχέτιση) είναι πολύ χαμηλότερη από ό,τι πιστεύονταν προηγουμένως και ότι η οξεία νεφρική βλάβη που σχετίζεται με σκιαγραφικούς παράγοντες (χρονική συσχέτιση) οφείλεται συχνά σε άλλες αιτίες (Hinson et al., 2019; McDonald et al., 2017; Miyamoto et al., 2019). Επομένως, μία αξονική τομογραφία ενισχυμένη με σκιαγραφικούς παράγοντες δεν θα πρέπει να αναβληθεί εάν απαιτείται για τη διάγνωση μίας απειλητικής – για τη ζωή – κατάστασης. Σε όλες τις άλλες καταστάσεις, ο κίνδυνος ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης που προκαλείται από τους σκιαγραφικούς παράγοντες πρέπει να εξισορροπηθεί έναντι του κινδύνου της έλλειψης σημαντικής διάγνωσης, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τη δυνατότητα εναλλακτικών διαδικασιών απεικόνισης (Joannidis et al., 2017). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση μέτριων δόσεων σκιαγραφικών παραγόντων και προφυλακτική ισοτονική ενυδάτωση σε ασθενείς που ευρίσκονται σε κίνδυνο (Davenport et al., 2020), παρ' όλες τις σχετικές αμφισβητήσεις (Timal et al., 2020).

Όσον αφορά τη δοσολογία των αντιβιοτικών, πρόσφατη βιβλιογραφία τονίζει κυρίως τον κίνδυνο υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων στη θεραπεία ανθεκτικών – σε πολλαπλά φάρμακα – μικροοργανισμών (MultiDrug Microorganisms, MDR), γεγονός που καθιστά τη δοσολογία προκλητική για αντιβιοτικά με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η βανκομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και οι πολυμυξίνες. Οι δοκιμές συνεχίζονται για τη διερεύνηση της βέλτιστης δόσης και διάρκειας χορήγησης των αντιβιοτικών (Pickkers et al., 2021). Η νεφροτοξικότητα της βανκομυκίνης έχει συζητηθεί για πολλά χρόνια και είναι πιθανώς χαμηλότερη από ό,τι προτείνετε στο παρελθόν (Arnaud and Liborio, 2020). Μία πρόσφατη μετά – ανάλυση έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της οξείας νεφρικής βλάβης αυξάνεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις και είναι σημαντικά υψηλότερη για συγκεντρώσεις $\geq 20 \mu\text{g} / \text{ml}$. Σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου ή με πρώιμα σημάδια νεφρικής δυσλειτουργίας, θα πρέπει να εξεταστεί η μετατόπιση σε μία λιγότερο τοξική εναλλακτική (Tsutsuura et al., 2021). Αρκετές δοκιμές παρατήρησης έδειξαν αυξημένη νεφροτοξικότητα όταν η βανκομυκίνη συνδυάζεται με πιπερακιλλίνη / ταζοβακτάμη σε σύγκριση με την βανκομυκίνη από μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες β – λακτάμες (Covert et al., 2020). Άλλοι ερευνητές πρότειναν ότι η αύξηση της κρεατινίνης ορού δεν αντικατοπτρίζει την πραγματική οξεία νεφρική βλάβη, αλλά μία αναστολή της έκκρισης κρεατινίνης από τα νεφρικά σωληνάκια, λόγω χορήγησης πιπερακιλλίνης / ταζοβακτάμης, και αυτό μπορεί να ισχύει μόνο για τα χαμηλότερα στάδια της οξείας νεφρικής βλάβης (Selby and Hall, 2019).

Κεφάλαιο 4: Διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης

4.1 Κλινική παρουσίαση

Την τελευταία δεκαετία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η οξεία νεφρική βλάβη είναι ένα ετερογενές σύνδρομο όχι μόνο όσον αφορά την έκθεση (χαμηλή καρδιακή παροχή, σήψη, σημαντική χειρουργική επέμβαση και τοξικότητα, μεταξύ άλλων) και παθοφυσιολογία (για παράδειγμα υπο – αιμάτωση και φλεγμονή), αλλά και όσον αφορά την κλινική παρουσίαση (σοβαρότητα και εξέλιξη). Μία δυναμική προσέγγιση για τη διάκριση των κλινικών φαινοτύπων είναι η εφαρμογή λανθάνουσας ταξικής ανάλυσης (Latent Class Analysis, LCA) σε ένα σύνολο κλινικών και βιολογικών μεταβλητών για τον καθορισμό υποομάδων με διαφορετικά αποτελέσματα και θεραπευτικές αποκρίσεις (Chaudhary et al., 2020; Wiersema et al., 2020). Η προγνωστική σημασία της διάρκειας της οξείας νεφρικής βλάβης και του προτύπου ανάρρωσης αποδείχθηκε σε διάφορες αναλύσεις. Πρόσφατα η συνδιάσκεψη της ADQI (Acute Disease Quality Initiative) καθόρισε την παροδική και την εμμένουσα οξεία νεφρική βλάβη με βάση τη διάρκεια (> ή < των 48 ωρών) (Chawla et al., 2017). Η πρόβλεψη της πορείας της οξείας νεφρικής βλάβης θα μπορούσε να επιτρέψει τον ορισμό διαφορετικών φαινοτύπων που απαιτούν διαφορετική διαχείριση (Pickkers et al., 2021).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας νεφρικής βλάβης ποικίλλουν από ένα ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων. Το σύνδρομο περιλαμβάνει από εργαστηριακές ανωμαλίες χωρίς συμπτώματα έως εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια οργάνων με υπερφόρτωση υγρών και σοβαρές διαταραχές ηλεκτρολυτών ή / και οξεοβασικές διαταραχές (Thomas et al., 2015). Παρά την αυξανόμενη ικανότητα του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού να υποστηρίζουν τα ζωτικά όργανα και την ανάνηψη των ασθενών, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της οξείας νεφρικής βλάβης παραμένει υψηλή τόσο κατά τη νοσηλεία στην κλινική όσο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η ικανότητα πρόβλεψης της εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών. Η έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης απαιτεί δείκτες που να είναι ευαίσθητοι και εύκολα εφαρμόσιμοι στην κλινική πράξη (Bellomo et al., 2017).

4.2 Εργαστηριακές εξετάσεις

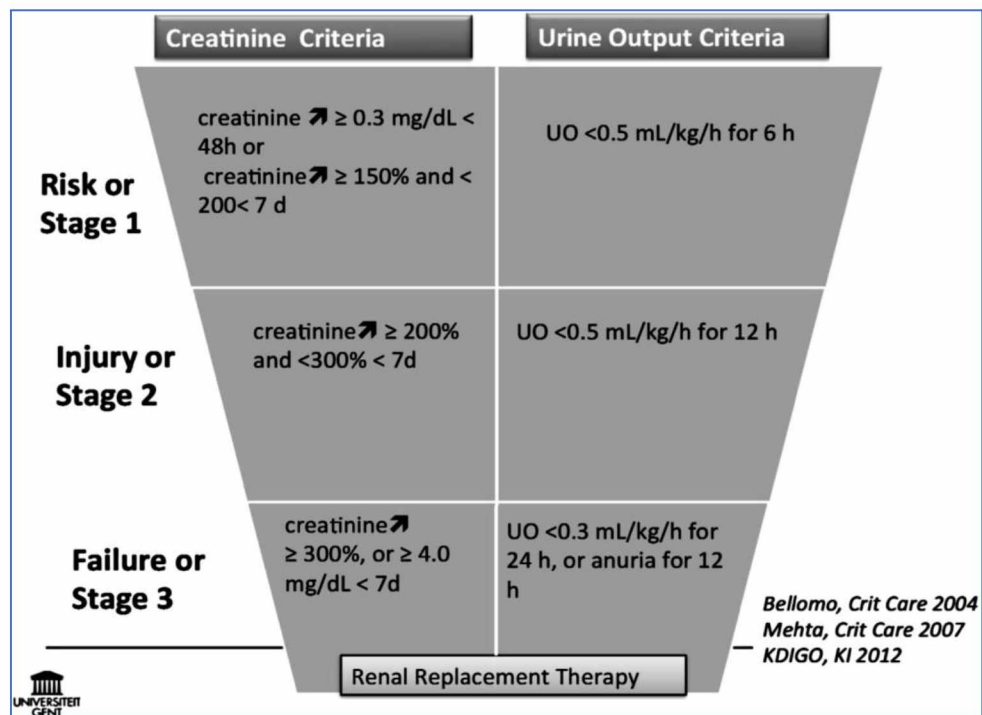
Ένας τρόπος αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας είναι η μελέτη της ικανότητας διατήρησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ένα μέτρο της ποσότητας του διηθημένου αίματος (αλλά όχι απαραίτητα βλάβης), ανά μονάδα του χρόνου. Μία άμεση σχέση μεταξύ της νεφρικής μάζας και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι παρούσα μόνο σε καθυστερημένα στάδια, όταν τα νεφρά έχουν χάσει την ικανότητά τους να αντισταθμίζουν τις μεταβολές στο φορτίο των διαλυμένων ουσιών (νεφρικό απόθεμα) (Εικόνα 3) (Bellomo et al., 2004). Μία απότομη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων των παραπροϊόντων, που συνήθως αντιπροσωπεύονται από ουρία και κρεατινίνη στο αίμα. Η σχέση μεταξύ του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και των συγκεντρώσεων ουρίας ή / και κρεατινίνης στην κυκλοφορία του αίματος δεν είναι γραμμική και μπορεί να επηρεαστεί από μία ποικιλία άλλων παραγόντων. Το επίπεδο αζώτου ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen, BUN) συσχετίζεται γενικά με τα συμπτώματα, με ουραιμικές εκδηλώσεις να απουσιάζουν έως ότου το επίπεδο αζώτου ουρίας αίματος ξεπεράσει τα 100 mg / ml (Zaragoza and Renteria, 2017).

4.2.1 Παραγωγή ούρων και κρεατινίνη ορού

Η νεφρική λειτουργία αξιολογείται παραδοσιακά σε νοσηλευόμενους ασθενείς από τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού και την παραγωγή ούρων (Urine Output, UO). Αυτές οι παράμετροι χρησιμοποιούνται επίσης στο τρέχων ορισμό της KDIGO για την οξεία νεφρική βλάβη (Εικόνα 5) (Bellomo et al., 2017).

Η παραγωγή ούρων είναι ίσως η πιο άμεσα διαθέσιμη παράμετρος για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η ταξινόμηση KDIGO απαιτεί ωριαία μέτρηση της παραγωγής ούρων. Ας σημειωθεί ότι, δεδομένου ότι οι ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, υπό γενικές γραμμές, έχουν καθετήρα ουροδόχου κύστης, αυτή η απαίτηση είναι εύκολα εφαρμόσιμη (Bellomo et al., 2017). Παραγωγή ούρων μικρότερη από 400 – 500 ml / ημέρα ή παρατεταμένη παραγωγή ούρων μικρότερη από 20 ml / h σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου απουσία εξάντλησης όγκου υποδηλώνει σχεδόν πάντα την παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης. Επίσης, με τα κριτήρια KDIGO, παραγωγή ούρων μικρότερη από 0.5 ml / kg / h για 6 ώρες υποδεικνύει την παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης (Susantitaphong et al., 2013). Δυστυχώς, αρκετοί εξω – νεφρικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικές ή ψευδώς αρνητικές μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, η αναδίπλωση ή συστροφή

του καθετήρα μπορεί να υποδηλώνει ψευδή ολιγουρία, ενώ η χρήση διουρητικών μπορεί να δώσει ψευδή εντύπωση καλής λειτουργίας των νεφρών. Επίσης ποικίλα χρονικά διαστήματα μεταξύ των καταγραφών της παραγωγής ούρων μπορεί να εμποδίσουν την σωστή ερμηνεία των κριτηρίων KDIGO (Bellomo et al., 2017).



Εικόνα 5: Ορισμός KDIGO για την οξεία νεφρική βλάβη. Πηγή: Bellomo et al., 2017. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. Ann Intensive Care 2017;7:1-40 (p. 7, Figure 2)

Η κρεατινίνη προέρχεται από τη μη – ενζυματική υδρόλυση της κρεατίνης, η οποία συνήθως απελευθερώνεται με σταθερό ρυθμό από τους σκελετικούς μύες και αποβάλλεται κυρίως με διήθηση στο σπείραμα των νεφρών (Zaragoza and Renteria, 2017). Είναι μία παράμετρος που υιοθετήθηκε καθολικά για τη διάγνωση της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, κατά την αξιολόγησή της, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το επίπεδο της κρεατινίνης αντικατοπτρίζει τη λειτουργική αλλά όχι απαραίτητα την πραγματική βλάβη και ότι οι αλλαγές στην συγκέντρωσή της δεν παρουσιάζουν γραμμική σχέση με τις αλλαγές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης έως ότου χαθεί το νεφρικό απόθεμα (εκτεταμένη βλάβη) (Bellomo et al., 2004; Stevens et al., 2006). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η συγκέντρωση στον ορό μπορεί να απαιτεί 24 – 36 ώρες για να αυξηθεί μετά από μία νεφρική προσβολή. Επιπρόσθετα,

σε ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας η τροποποιημένη παραγωγή και ο όγκος κατανομής της κρεατινίνης επηρεάζει επίσης την συγκέντρωσή της (Bellomo et al., 2017). Οι ασθενείς συνήθως συσσωρεύουν υγρά λόγω ενδοφλέβιας χορήγησης και συνυπάρχουσας οξείας νεφρικής βλάβης. Η υπερφόρτωση υγρών μειώνει την συγκέντρωση της κρεατινίνης δεδομένου ότι αραιώνει την συνολική ποσότητα της κρεατινίνης στο εξωκυττάριο υγρό. Επιπλέον, μία πραγματική αλλαγή στον ρυθμό πειραματικής διήθησης μπορεί να μην αντανακλάται επαρκώς από την κρεατινίνη ορού σε ασθενείς με σήψη, ηπατική νόσο, ή / και μυϊκή απώλεια (κατάκλιση, πολυμυονευροπάθεια), με αποτέλεσμα την υποτίμηση της νεφρικής λειτουργίας των νεφρών (Bellomo et al., 2017; Thomas et al., 2015).

4.2.2 Ρυθμός κάθαρσης της κρεατινίνης

Σε ασθενείς σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών, ο ρυθμός κάθαρσης της κρεατινίνης (Creatinine Clearance, CrCl) ή ο εκτιμώμενος GFR (estimated GFR, eGFR) μπορεί να αξιολογηθεί με απλές εξισώσεις όπως οι MDRD ή CKD – EPI με 24ωρη συλλογή ούρων (Bellomo et al., 2017). Ας σημειωθεί ότι, αυτή η δοκιμή έχει αποδειχθεί ότι έχει χαμηλή εφαρμοσιμότητα σε περιβάλλον Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (Seller – Perez et al., 2016), καθώς αλλαγές στην μυϊκή μάζα και τον όγκο κατανομής περιορίζουν την εγκυρότητά τους (Carlier et al., 2015). Αντιθέτως, διαφορετικοί ερευνητές απέδειξαν την εγκυρότητα της CrCl σε δείγματα ούρων που συλλέχθηκαν σε βραχυχρόνια διαστήματα. Για παράδειγμα η μέτρηση της CrCl ούρων $\frac{\text{κρεατινίνη ούρων} \cdot \text{όγκος ούρων}}{\text{κρεατινίνη ορού} \cdot \text{χρόνος}}$ σε χρονικό διάστημα 2 έως 24 ωρών εξακολουθεί να είναι ο μόνος αξιόπιστος και απλός τρόπος για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (Bellomo et al., 2017). Αυτή η μέθοδος καθιστά πιο εφικτές τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, διευκολύνει το χειρισμό των δειγμάτων ούρων από αρκετούς ασθενείς και τα αποτελέσματα λαμβάνονται χωρίς καθυστέρηση. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι έως και το 25% των ασθενών με κρεατινίνη ορού εντός των φυσιολογικών ορίων ή κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα (< 1.5 mg / dL) είχαν σημαντικά χαμηλά επίπεδα CrCl (Herrera – Gutierrez et al., 2007; Hoste et al., 2005).

4.3 Βιοδείκτες

Η ταυτοποίηση νέων βιοδεικτών νεφρικής βλάβης, η έγκαιρη διάγνωση και η διαστρωμάτωση της νόσου καθίσταται επιτακτική ανάγκη (Haase – Fielitz et al., 2009). Παρά τις πρόσφατες προόδους σε αυτόν τον τομέα (Coca et al., 2008; Lisowska – Myjak, 2010; Seijas et al., 2014), ένας δείκτης – όπως σε περιπτώσεις βλάβης του μυοκαρδίου – που να επιτρέπει την πρόωμη διάγνωση και η ταξινόμηση του κινδύνου της οξείας νεφρικής βλάβης με ασφαλή, αξιόπιστο και ειδικό τρόπο δεν έχει βρεθεί ακόμη. Η ανακάλυψη νέων δεικτών για τη διαφορική διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς και την πρόβλεψη της ανάγκης για θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης θα ήταν επίσης ενδιαφέρουσες (Seller – Perez et al., 2016).

4.3.1 Κυστατίνη – C

Μεταξύ των βιοδεικτών, η κυστατίνη – C (Cystatin – C), που χρησιμοποιείται σε προσδιορισμούς δειγμάτων αίματος ή ενσωματώνεται σε νέες εξισώσεις για την εκτίμηση των επιπέδων CrCl έχει προταθεί ως μία απλή μέθοδος για την έγκαιρη ανίχνευση της οξείας νεφρικής βλάβης (Tidman et al., 2008; Villa et al., 2005). Η κυστατίνη – C είναι μία μικρή πρωτεΐνη που δρα ως αναστολέας πρωτεάσης κυστεΐνης, παράγεται από πυρήνες κυττάρων και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος με έναν σταθερό ρυθμό (Bellomo et al., 2017; Zaragoza and Renteria, 2017), φιλτράρεται στο σπείραμα και απορροφάται και καταβολίζεται από τα νεφρικά σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, έτσι ώστε να μην εμφανίζεται στα ούρα. Η κυστατίνη – C συμπεριφέρεται παρόμοια με την κρεατινίνη ορού, αλλά εξαρτάται λιγότερο από την μυϊκή μάζα (Bellomo et al., 2017), επομένως μπορεί να είναι ένας πιο αξιόπιστος δείκτης ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Inker et al., 2012). Σε ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, η κυστατίνη – C μπορεί να ανιχνεύσει την οξεία νεφρική βλάβη 1 – 2 ημέρες νωρίτερα από την κρεατινίνη ορού, ωστόσο, έχει μικρότερη απόδοση από την κρεατινίνη ορού σε περιπτώσεις ασθενών με καρδιολογική χειρουργική επέμβαση. Προς το παρόν, το κόστος της (5 – 10 φορές υψηλότερο της κρεατινίνης ορού) περιορίζει επίσης την καθημερινή χρήση της (Bellomo et al., 2017).

4.3.2 KIM – 1, NGAL, L – FABP και GST

Εκτός από την κυστατίνη – C, αρκετοί βιοδείκτες σωληναριακής βλάβης έχουν προταθεί ως νέες διαγνωστικές εξετάσεις για την έγκαιρη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης και την ταξινόμηση των νεφρικών βλαβών (Seller – Perez et al., 2016; Zaragoza and Renteria, 2017). Αυτοί οι δείκτες περιλαμβάνουν το μόριο – 1 νεφρικής βλάβης (Kidney Injury Molecule – 1, KIM – 1), την συζευγμένη με ουδετερόφιλη ζελατινάση λιποκαλίνη (Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin, NGAL), τις ιντερλευκίνες 16 και 18 (Interleukin, IL), την ενδοκυτταρική πρωτεΐνη για τη μεταφορά λιπαρών οξέων μακριάς αλυσίδας του ήπατος (Liver Fatty Acid Binding Protein, L – FABP), και την α – και π – γλουταθειόνη – S – τρανσφεράση (Glutathione – S – Transferase, GST), μεταξύ άλλων (Coca et al., 2008; Zaragoza and Renteria, 2017). Τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών ήταν ελπιδοφόρα, ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό και σε ασθενείς όπου η χρονική στιγμή της νεφρικής βλάβης ήταν γνωστή (για παράδειγμα, σε περιπτώσεις καρδιοχειρουργικής επέμβασης), με καλές τιμές πρόβλεψης (Seller – Perez et al., 2016; Zaragoza and Renteria, 2017). Ωστόσο, αν και αυτοί οι βιοδείκτες φαίνονται πολλά υποσχόμενοι, η ευαισθησία τους σε άλλους πληθυσμούς δεν είναι προφανώς τόσο υψηλή, ειδικά σε ενήλικους ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ή άλλες συννοσηρότητες (όπως σακχαρώδη διαβήτη ή αγγειακή νόσο), με τον ακριβή τους ρόλο να παραμένει αβέβαιος (Han et al., 2002; Koyner et al., 2010; Seller – Perez et al., 2016).

4.3.3 IGFBP7 και TIMP – 2

Πιο πρόσφατα, δύο μικρά μόρια που προέρχονται από τα σωληναριακά κύτταρα, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας που δεσμεύει πρωτεΐνη 7 (Insulin – like Growth Factor Binding Protein 7, IGFBP7) και ο ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2, TIMP – 2), έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανώτερα για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου της οξείας νεφρικής βλάβης και αξιόπιστα για την αναγνώριση ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μέτρια ή σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη εντός των πρώτων 12 ωρών (Bihorac et al., 2014; Kashani et al., 2013; Zaragoza and Renteria, 2017). Οι IGFBP7 και TIMP – 2 είναι δείκτες αναστολής του κυτταρικού κύκλου, της απόπτωσης, της φλεγμονής και της επιδιόρθωσης των σωληναριακών κυττάρων. Η βλάβη των σωληναριακών κυττάρων μπορεί να εκτρέψει τον οργανισμό από την φυσιολογική επιδιόρθωση και να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο, η οποία προδιαθέτει περαιτέρω το άτομο σε υποτροπιάζουσα οξεία νεφρική βλάβη (Aregger et al., 2014).

4.3.4 FEN

Υπάρχουν αρκετοί ουρολογικοί δείκτες για την παροδική οξεία νεφρική βλάβη. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι είναι η κλασματική απέκκριση Na^+ (Fractional Excretion of Na^+ , FENa) και ουρίας. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με τη χρήση τους έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα (Bellomo et al., 2017).

4.3.5 Συνδυασμός και Πάνελ βιοδεικτών

Η συνδυασμένη χρήση των βιοδεικτών βελτιώνει την απόδοσή τους και σύμφωνα με τα πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, αυτές οι δοκιμές διαθέτουν την υψηλότερη ευαισθησία για την ανίχνευση πρώιμου – σταδίου οξεία νεφρική βλάβη (Kashani et al., 2013; Seller – Perez et al., 2016; Zaragoza and Renteria, 2017). Το Astute140TM είναι μία συσκευή βασισμένη στην τεχνική επισήμανσης με φθορισμό, που ανιχνεύει σήματα φθορισμού από έναν ανοσοπροσδιορισμό και υπολογίζει τις συγκεντρώσεις IGFBP7 και TIMP – 2 από ένα δείγμα. Η συσκευή μετατρέπει τα μετρήσιμα σήματα σε έναν μόνο αριθμό, ορίζοντας τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης του ασθενούς. Το αποτέλεσμα, γνωστό ως AKI Risk score, λαμβάνεται εντός 20 λεπτών (Pajenda et al., 2015).

Για την αύξηση της προγνωστικής αξίας των βιοδεικτών, μία νέα και πολλά υποσχόμενη προσέγγιση είναι η χρήση πάνελ από πολλούς συνδυασμένους βιοδείκτες που καλύπτουν διαφορετικές φάσεις της βλάβης. Σε μία πρόσφατη μελέτη, ο Basu και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η συνδυασμένη χρήση της κυστατίνης – C ορού και της NGAL ούρων βελτιώνει την ικανότητά ανίχνευσης σοβαρής οξείας νεφρικής βλάβης, με υψηλή εξειδίκευση για τη διάγνωση παροδικής οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (Basu et al., 2014). Επίσης έχει προταθεί ότι η χρήση ενός λειτουργικού βιοδείκτη (κυστατίνη – C) με το συνδυασμό διαφόρων σηματοδοτών σωληναριακής βλάβης (IL – 18, Cystatin – C και KIM – 1 ή IL – 18, NGAL και π – GST) θα μπορούσε να επιτρέψει την πρώιμη διάγνωση, η οποία είναι απαραίτητη για την έναρξη της εφαρμογής δευτερογενών μέτρων πρόληψης και τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας (Lisowska – Myjak, 2010). Η ομάδα εμπειρογνομόνων της ADQI, σε μία προσπάθεια διάγνωσης της υπο – κλινικής οξείας νεφρικής βλάβης, πρότεινε τη συνδυασμένη χρήση NGAL, KIM – 1, IL – 18 και L – FABP, ορού και ούρων (McCullough et al., 2013). Τέλος, έχει προταθεί η χρήση ενός πάνελ που συνδυάζει NGAL, KIM – 1 και IL – 18 ούρων για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης (Lisowska – Myjak, 2010).

4.3.6 Νεφρική «στηθάγχη»

Ο εντοπισμός νοσηλευόμενων ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για οξεία νεφρική βλάβη έχει μεγάλο ενδιαφέρον. Φαίνεται λογικό ότι σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη, μικρές μεταβολές στην κρεατινίνη ορού και την παραγωγή ούρων θα πρέπει να είναι αρκετές για να εγείρουν υποψίες σχετικά με την παρουσία οξεία νεφρική βλάβη. Αντίθετα, σε ασθενείς με λιγότερους παράγοντες κινδύνου, απαιτούνται μεγαλύτερες αλλαγές στην κρεατινίνη ορού και την παραγωγή ούρων για να δημιουργηθεί το ίδιο επίπεδο κλινικής υποψίας. Σε αυτό το πλαίσιο, ο όρος νεφρική στηθάγχη επινοήθηκε από τους Goldstein και Chawla για να προβλέψει την οξεία νεφρική βλάβη πρώιμου – σταδίου (Chawla et al., 2015; Goldstein, 2011). Η νεφρική στηθάγχη περιλαμβάνει έναν συνδυασμό παραγόντων κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη (ευπάθεια συν έκθεση), λεπτές αλλαγές στην κρεατινίνη ορού / διούρηση και υπερφόρτωση όγκου ελλείπει συγκεκριμένων κλινικών νεφρικών συμπτωμάτων. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς και σε άλλους ενήλικες ασθενείς, η νεφρική στηθάγχη αποδείχθηκε ότι είχε υψηλή ευαισθησία (>90%) και πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (>95%) για την οξεία νεφρική βλάβη. Παράλληλα η χρήση βιοδεικτών για πρώιμη νεφρική βλάβη θα μπορούσε να αυξήσει περαιτέρω την ευαισθησία της νεφρικής στηθάγχης στην πρόβλεψη της ανάπτυξης της οξείας νεφρικής βλάβης (Chawla et al., 2015).

4.4 Προσέγγιση – Αξιολόγηση

Το πρώτο βήμα για την αξιολόγηση ενός ασθενούς με οξεία νεφρική βλάβη είναι ο προσδιορισμός του ρόλου της νεφρικής υποαιμάτωσης στην τρέχουσα κατάσταση. Η φυσική εξέταση θα πρέπει να επικεντρώνεται στην εκτίμηση στοιχείων εξάντλησης όγκου, όπως ξηρές βλεννογόνες μεμβράνες, μειωμένη σπαργή του δέρματος, και απουσία ιδρώτα στις μασχάλες και τις βουβωνικές περιοχές. Επιπρόσθετα, η αιμοδυναμική παρακολούθηση σε υψηλού – κινδύνου ασθενείς είναι αναγκαία, ιδιαίτερα με τη χρησιμοποίηση δυναμικών μετρήσεων της καρδιακής λειτουργίας, ή ακόμη και μία πλήρη αξιολόγηση με υπερηχογραφία και υπερηχοκαρδιογραφία στην κλίνη του ασθενή (McGee et al., 1999).

Η τοποθέτηση καθετήρα ουροδόχου κύστεως πρέπει να πραγματοποιείται για να αποκλειστεί η απόφραξη της ουρήθρας ως αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης, αλλά κυρίως, για την έναρξη της παρακολούθησης της ροής των ούρων σε πραγματικό χρόνο. Η παραγωγή ούρων εκφράζει πληροφορίες σχετικά με τη βελτίωση των ασθενών βάσει ενεργειών και

επιλογών θεραπείας. Το ίζημα ούρων πρέπει να εξετάζεται με ηλεκτρονική μικροσκοπία για να απορριφθούν άλλες αιτίες οξείας νεφρικής βλάβης, ιδιαίτερα εγγενείς αιτίες. Παρουσία πρωτεϊνουρίας, ένα ίζημα ούρων που περιέχει άφθονα κύτταρα υποδηλώνει μία εγγενή αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης και όχι υποδιήθηση ως πρωταρχικό μηχανισμό. Ειδικότερα, η παρουσία νεφρικών σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων υποδηλώνει τη διάγνωση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή αποτελέσματα. Ένα φυσιολογικό ίζημα ούρων υποδηλώνει την ύπαρξη προ – νεφρικής ή μετά – νεφρικής παθοφυσιολογίας της οξείας νεφρικής βλάβης, αν και η αποφρακτική ουροπάθεια μπορεί να σχετίζεται με αιματουρία, πυουρία ή κρυσταλλουρία. Η σύνθεση των ηλεκτρολυτών των ούρων μπορεί να είναι χρήσιμη για την διάκριση μεταξύ προ – νεφρικής οξείας νεφρικής βλάβης και οξείας σωληναριακής νέκρωσης, αλλά όχι για την καθοδήγηση της θεραπείας (Chawla et al., 2008; Singer et al., 2011).

Η απεικόνιση των νεφρών και της ουροδόχο κύστης απαιτείται για τη διάγνωση της αποφρακτικής νεφρικής νόσου και μπορεί να παράσχει πληροφορίες σχετικά με την προ – νοσοκομειακή νεφρική λειτουργία. Διευρυμένα νεφρά σε έναν διαβητικό ασθενή υποδηλώνουν την παρουσία προγενέστερης βλάβης και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω από τα όρια αναφοράς. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε έναν ασθενή με οξεία νεφρική βλάβη του οποίου η νεφρική του λειτουργία πριν από την εισαγωγή ήταν άγνωστη (Zaragoza and Renteria, 2017). Η χρήση του υπερηχογραφήματος Doppler για την εκτίμηση της αιμάτωσης των νεφρών είναι αυξημένη σε πολλές νεφρικές παθήσεις. Ο δείκτης νεφρικής λειτουργίας στο Doppler, ο οποίος είναι ένας απλός, γρήγορος, μη – επεμβατικός και επαναλαμβανόμενος δείκτης, θα μπορούσε να είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για τον πρώιμο εντοπισμό ασθενών, οι οποίοι ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης και για την διάκριση της παροδικής από την εμμένουσα οξεία νεφρική βλάβη. Επίσης ο εν λόγω δείκτης θα μπορούσε να είναι χρήσιμος για την καθοδήγηση θεραπευτικών στρατηγικών για τη βελτίωση της νεφρικής αιμάτωσης. Η πρόσφατη πρόοδος της υπερηχογραφικής λειτουργικής απεικόνισης (Contrast – Enhanced Ultrasound, CEUS) δίνει την ευκαιρία αξιολόγησης τόσο της μακρο – όσο και της μικρο – κυκλοφορίας. Το CEUS, επί του παρόντος, είναι ένα ερευνητικό εργαλείο, αλλά θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ακριβή και αναπαραγωγίμο τρόπο αξιολόγησης της αιμάτωσης των νεφρών. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επικύρωσή του, καθώς και για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών των δεικτών CEUS, των δεικτών νεφρικής λειτουργίας και των αποτελεσμάτων (Bellomo et al., 2017).

Κεφάλαιο 5: Διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης

Η οξεία νεφρική βλάβη, όπως προαναφέρθηκε, ορίζεται ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας εντός ωρών, ημερών ή εβδομάδων. Το ποσοστό θνησιμότητας της οξείας νεφρικής βλάβης κυμαίνεται από 50 – 80%, και έκτοτε δεν έχει μειωθεί σημαντικά από τα αξιοσημείωτα οφέλη από της θεραπείας κάθαρσης. Αν και η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (Multiple System Organ Failure, MSOF) και άλλες συννοσηρότητες συμβάλλουν στο υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, η οξεία νεφρική βλάβη ανεξάρτητα αυξάνει τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη της οξείας νεφρικής βλάβης διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με σηπτική οξεία νεφρική βλάβη είχαν πολύ υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (74% έναντι 45%, $p < 0.001$) σε σύγκριση με τους μη – σηπτικούς ασθενείς (Kes et al., 2010; Neveu et al., 1996).

Η καλύτερη θεραπεία για την οξεία νεφρική βλάβη είναι η αναγνώριση των υφιστάμενων παραγόντων κινδύνου και η πρόληψη. Η ελάττωση του χρόνου υποαιμάτωσης σε κάθε ασθενή με οξεία νεφρική βλάβη με ταχεία αναγνώριση των ελλειμμάτων της καρδιακής παροχής, διατήρηση επαρκούς ενδοαγγειακού όγκου και αποφυγή νεφροτοξικότητας είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της πρόληψης. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη διαχείριση που να προσφέρεται στην πλειοψηφία των ασθενών με καθιερωμένη οξεία νεφρική βλάβη. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με προ – νεφρική οξεία νεφρική βλάβη, η διαχείριση αφορά την διόρθωση των ελλειμμάτων του ενδοαγγειακού όγκου και τη βελτιστοποίηση της καρδιακής λειτουργίας, ενώ η αποφρακτική (μετά – νεφρική) νεφρική νόσος αντιμετωπίζεται με μηχανική ανακούφιση της απόφραξης. Από την άλλη πλευρά, η κύρια αντιμετώπιση της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας είναι η διακοπή του παράγοντα υποκίνησης, ενώ στον αντίποδα, σε ασθενείς με εμμένουσα οξεία νεφρική βλάβη, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (Zaragoza and Renteria, 2017).

Μόλις βελτιστοποιηθεί η κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου και της καρδιακής παροχής, εάν ο ασθενής παραμείνει ολιγουρικός, μπορεί να εξεταστεί η χρήση δοκιμής διουρητικών για τον προσδιορισμό της παραγωγής ούρων. Παρόλο που μη – ολιγουρικές μορφές της οξείας σωληναριακής νέκρωσης σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, σε σύγκριση με τις ολιγουρικές μορφές, το κύριο σκεπτικό για μία δοκιμή διουρητικής θεραπείας είναι η διευκόλυνση της διαχείρισης του όγκου και όχι η βελτίωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Κανένα από τα κοινά διουρητικά που χρησιμοποιούνται δεν αυξάνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η θετική ισορροπία υγρών

μετά την ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας και η αποφυγή συσσώρευσης υγρών έχει προστατευτική επίδραση στη θνησιμότητα. Η χρήση νεφρικών αγγειοδιασταλτικών, συμπεριλαμβανομένης της ντοπαμίνης, της φαινολδοπάμης και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετική για την οξεία νεφρική βλάβη, και η χρήση της πρέπει να αποθαρρύνεται (Khawaja, 2012).

Η οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται με την ανάπτυξη σοβαρών διαταραχών ηλεκτρολυτών και οξεοβασικών ανισορροπιών, συμπεριλαμβανομένης της υπερκαλιαιμίας, της υπονατρίαμίας, της υπερφωσφαταιμίας, της υπό – και (λιγότερο συχνά) υπέρ – ασβεστιαμίας και της μεταβολικής οξέωσης. Επιπρόσθετα, σχετίζεται με αναιμία, αιμορραγικές διάρροιας, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και δυσλειτουργία άλλων συστημάτων οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας, της αναπνευστικής ανεπάρκειας, των γαστρεντερικών επιπλοκών και των νευρολογικών διαταραχών. Οι εν λόγω επιπλοκές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαχείριση ασθενών (Wald and Bagshaw, 2014; Zaragoza et al., 2015). Η σηπτική οξεία νεφρική βλάβη αντιπροσωπεύει ένα κυρίαρχο πρόβλημα στη διαχείριση ασθενών και απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Kes and Basic – Jukic, 2008).

5.1 Πρόληψη

Προληπτικά μέτρα που πρέπει να εφαρμοστούν σε όλους τους ασθενείς συμπεριλαμβάνουν τη διόρθωση της υποογκαιμίας, της υπεργλυκαιμίας και της υπότασης, καθώς και τη διακοπή και αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων (Joannidis et al., 2017).

5.1.1 Διαχείριση υγρών

Ο στόχος της χορήγησης υγρών είναι η διόρθωση της ενδαγγειακής υποογκαιμίας χωρίς την πρόκληση υπερφόρτωσης υγρών και σχετιζόμενες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης ή εξέλιξης της οξείας νεφρικής βλάβης (Ostermann et al., 2019). Μία συσχέτιση μεταξύ αυξημένης κεντρικής φλεβικής πίεσης, νεφρικής φλεβικής συμφόρησης και της ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης, που αναφέρονται κυρίως στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έχει επίσης βρεθεί σε πολλές ομάδες ασθενών (Gambardella et al., 2016; Legrand et al., 2013). Μία τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με

σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDs) εντόπισε ασφαλείς στρατηγικές περιορισμού υγρών (Wiedemann et al., 2006). Αντίθετα, η περιεγχειρητική διαχείριση του περιορισμού υγρών αύξησε τον κίνδυνο της οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα (Myles et al., 2018).

Σε μία καθιερωμένη οξεία νεφρική βλάβη, ο ρόλος του περιορισμού των υγρών παραμένει αβέβαιος και πιθανότατα εξαρτάται από την προϋπάρχουσα κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Μία πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη έδειξε ότι ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών με στόχο την πρόληψη της υπερφόρτωσης υγρών συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και μικρότερη ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Vaara et al., 2021). Ομοίως, μία στρατηγική περιορισμού υγρών μετά την αρχική υγρή ανάνηψη σε ασθενείς με σηπτικό σοκ συσχετίστηκε με μικρότερη πρόοδο της οξείας νεφρικής βλάβης (Hjortrup et al., 2016), αλλά αυτό το εύρημα δεν μπόρεσε να αναπαραχθεί σε επόμενες δοκιμές που χρησιμοποίησαν παρόμοιες προσεγγίσεις (Corl et al., 2019; Macdonald et al., 2018). Τα αποτελέσματα των επακόλουθων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials, RCTs) που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του περιορισμού υγρών και του ρόλου της υγρής ανάνηψης σε υψηλού – κινδύνου ασθενείς αναμένονται (Agrinier et al., 2019).

Ο τύπος των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων υγρής ανάνηψης έχει επίσης αξιολογηθεί σε πρόσφατες μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Η μελέτη SMART, η οποία συνέκρινε το φυσιολογικό ορό με ρυθμιστικά κρυσταλλοειδή διαλύματα, έδειξε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σημαντικών νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών (Major Adverse Kidney Events, MAKE) σε όσους λάμβαναν ρυθμιστικά διαλύματα κρυσταλλοειδών, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη σταδιοποίηση της οξείας νεφρικής βλάβης, την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή στο ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον διπλάσια συγκέντρωση κρεατινίνης ορού. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στο μέσο όγκο υγρών μεταξύ των δύο ομάδων. Μεταξύ των ασθενών με σήψη, η χρήση ρυθμιστικών κρυσταλλοειδών διαλυμάτων συνδέθηκε με μειωμένη 30ήμερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με τη χρήση φυσιολογικού ορού (Brown et al., 2019).

5.1.2 Πίεση νεφρικής αιμάτωσης

Καταστάσεις στις οποίες η καρδιακή παροχή (Cardiac Output, CO) δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών μπορεί να απαιτούν την χορήγηση ινοτροπικών παραγόντων. Η μελέτη PREV – AKI έδειξε την ευεργετική επίδραση μίας παρέμβασης που χρησιμοποιούσε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις δοβουταμίνης (Meersch et al., 2017). Όσον αφορά την πρώιμη οξεία νεφρική βλάβη, παρατηρητικά στοιχεία προτείνουν ότι η υψηλότερη CO και παροχή οξυγόνου (Oxygen Delivery, DO₂) μπορεί να είναι ευεργετικές για την πρόληψη της εξέλιξής της (Raimundo et al., 2015). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε καταστάσεις φυσιολογικής ή αυξημένης πίεσης νεφρικής αιμάτωσης λόγω ανάπτυξης μικροκυκλοφορικών διαταραχών (Peerapornratana et al., 2019). Κάθε προσπάθεια πρέπει να στοχεύει στην αποφυγή σοβαρής υπότασης, μίας βασικής αιτίας της οξείας νεφρικής βλάβης, ιδιαίτερα σε καταστάσεις διαταραγμένης αυτορύθμισης (Pickkers et al., 2021).

Η ιδανική μέση αρτηριακή πίεση (Mean Arterial Pressure, MAP) προς αποφυγή της οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να καθοριστεί και ίσως να χρειαστεί να προσαρμοστεί στα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή (Asfar et al., 2018). Σε 2.463 σηπτικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, η «επιτρεπόμενη υπόταση» (MAP 60 – 65 mm Hg) δεν συσχετίστηκε με την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή αυξημένη 90ήμερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τη συνήθη περίθαλψη (Lamontagne et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, ένας χαμηλότερος στόχος της μέσης αρτηριακής πίεσης σχετίστηκε με διπλασιασμό των επιπέδων της κρεατινίνης ή της ανάγκης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης σε υποομάδα ασθενών με χρόνια υπέρταση (Asfar et al., 2014). Ομοίως, η διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης – κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης – στο 10% της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε κατάσταση ηρεμίας είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση της μετά – εγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης σε σύγκριση με έναν σταθερό στόχο (80 mm Hg) σε υψηλού – κινδύνου ενήλικες που υποβάλλονταν σε σημαντική χειρουργική επέμβαση (Futier et al., 2017). Τέλος, μία αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη διαφορά μεταξύ προ – νοσηρής μέσης αρτηριακής πίεσης και μέσης αρτηριακής πίεσης μετά από υγρή ανάνηψη, έδειξε ότι η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ασθενών με μέση αρτηριακή πίεση μετά υγρή ανάνηψη και ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με προ – νοσηρή μέση αρτηριακή πίεση (Moman et al., 2018). Επομένως, φαίνεται ευλογοφανές ότι μία πιο εξατομικευμένη προσέγγιση, που

βασίζεται κυρίως σε προϋπάρχουσες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης, μπορεί να είναι ο βέλτιστος τρόπος διαχείρισης της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, περισσότερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην σημαντικότητα της πίεσης νεφρικής αιμάτωσης (MAP – CVP) (Ostermann et al., 2017; Wong et al., 2015).

5.2 Φαρμακευτική αγωγή

5.2.1 Αγγειοδραστικά και ινοτροπικά φάρμακα

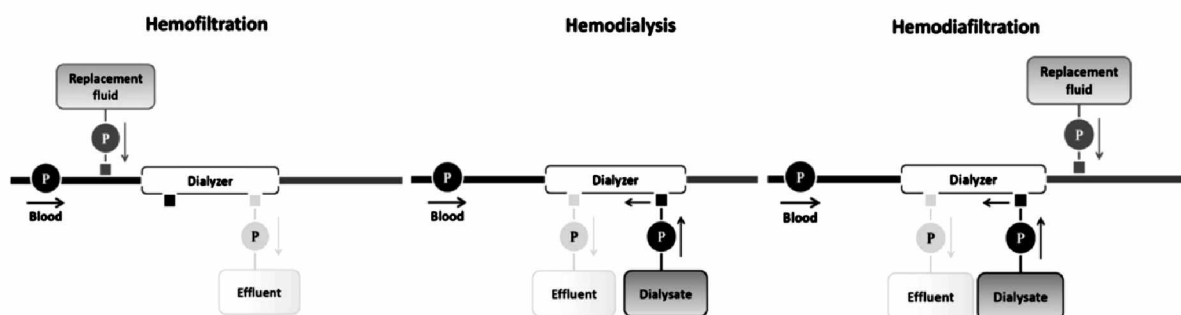
Ο αντίκτυπος των διαφόρων αγγειοδραστικών ή ινοτροπικών φαρμάκων όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία ποικίλλει και μπορεί να εξαρτάται από την υποκείμενη κατάσταση. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος αγγειοσπαστικός για τη διατήρηση της πίεσης νεφρικής αιμάτωσης είναι η νορεπινεφρίνη (Rhodes et al., 2017). Στον αντίποδα, Οι επιδράσεις της φαινυλεφρίνης, ενός α_1 – αγωνιστή, στη νεφρική λειτουργία έχουν διερευνηθεί, αλλά χωρίς να επιδεικνύουν οφέλη (Morelli et al., 2008). Οι κατεχολαμίνες μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλότερες δόσεις. Αντίθετα, η βαζοπρεσίνη, ένας ενδογενής αγγειοσπαστικός που δεν ανήκει στην οικογένεια των κατεχολαμινών, έχει την ικανότητα να συστέλλει επιλεκτικά τα απαγωγά σπειραματικά αρτηρίδια, αυξάνοντας έτσι την πίεση της σπειραματικής αιμάτωσης και την παραγωγή ούρων (Pickkers et al., 2021).

Ενώ στην δοκιμή VANISH (Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock), ο αριθμός των ημερών χωρίς νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόμοιος σε ασθενείς που έλαβαν νοραδρεναλίνη ή αγγειοπρεσίνη, ασθενείς στην ομάδα της αγγειοπρεσίνης παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού και υψηλότερη παραγωγή ούρων τις πρώτες 7 ημέρες, οδηγώντας σε χαμηλότερη χρήση της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (25.4% έναντι 35.3%) (Gordon et al., 2016). Επίσης, μία μετά – ανάλυση που συμπεριλάμβανε 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αγγειοπρεσίνη μειώνει την απαίτηση για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] 0.86, 95% Διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0.74 – 0.99), αλλά αυτό το εύρημα δεν ήταν ισχυρό για αναλύσεις ευαισθησίας (Nagendran et al., 2019). Πιο πρόσφατα, η δοκιμή VANCS (Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery) απέδειξε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπρεσίνη έναντι της νορεπινεφρίνης, αποτέλεσμα που κυρίως οδηγείται από χαμηλότερο ποσοστό οξείας νεφρικής βλάβης (Hajjar et al., 2017).

Η έγχυση αγγειοτασίνης II έχει ερευνηθεί πρόσφατα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ, επιδεικνύοντας ίση αιμοδυναμική σταθεροποίηση όπως επιτυγχάνεται με τη νορεπινεφρίνη (ATHOS – 3) (Khanna et al., 2017). Μία ανάρτηση hoc ανάλυσης αυτής της δοκιμής έδειξε ότι σε μία υποομάδα ασθενών με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η διάρκεια της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ήταν μικρότερη και η επιβίωση υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν αγγειοτενσίνη – II σε σύγκριση με νορεπινεφρίνη, ένα εύρημα που απαιτεί επιπρόσθετη επιβεβαίωση (Tumlin et al., 2018). Φυσικά, ο πιθανός αντίκτυπος στη νεφρική λειτουργία πρέπει πάντα να σταθμίζεται έναντι των δυνητικών δυσμενών παρενεργειών (Pickkers et al., 2021).

5.2.2 Διουρητικά

Οι φυσιολογικές επιδράσεις των διουρητικών μπορούν να βοηθήσουν στην άμβλυνση της νεφρικής βλάβης. Η φουροσεμίδη δρα αναστέλλοντας την ενεργητική συν – μεταφορά μέσω της αντλίας $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ στην επιφάνεια των κυττάρων του αυλού του παχέος στο ανερχόμενο άκρο του βρόχου του Henle. Η σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου είναι ένας ενεργειακά – δαπανηρός μηχανισμός που αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος της κατανάλωσης οξυγόνου στην εξωτερική επιφάνεια του μυελού που έχει ήδη εκτεθεί σε ισχαιμική βλάβη. Τόσο μελέτες σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ότι τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται για τον περιορισμό της ενεργητικής επαναρρόφησης του νατρίου, μειώνουν τελικά τόσο τη σχετιζόμενη υποξία στον μυελό όσο και την κατανάλωση οξυγόνου (Εικόνα 6) (Brezis et al., 1994; Sward et al., 2005). Επιπλέον, η φουροσεμίδη έχει αποδειχθεί ότι αμβλύνει την απόπτωση μετά από ισχαιμία – βλάβη επαναιμάτωσης σε πειραματικά μοντέλα (Aravindan et al., 2007). Ωστόσο, αυτά τα θεωρητικά οφέλη πρέπει να επικυρωθούν σε κλινικό περιβάλλον. Έτσι, αν και χρησιμοποιούνται ευρέως (Uchino et al., 2004), τα διουρητικά δεν έχουν αποδείξει κανένα όφελος στην πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης, στον περιορισμό το κινδύνου για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή στην επιτάχυνση της ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας. Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την αξιολόγηση της επίδρασης των διουρητικών σε 876 ασθενείς, η χρήση διουρητικών δεν συσχετίστηκε με την επιβίωση (RR 1.02, 95%CI 0.86 – 1.19) ή με μειωμένη ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RR 1.12, 95%CI 0.93 – 1.34) (Ho and Power, 2010). Μελέτες κοόρτης (Mehta et al., 2004) και τυχαιοποιημένες δοκιμές (Solomon et al., 1994) πρότειναν ότι τα διουρητικά είναι επιβλαβή σε συγκεκριμένες υποομάδες.



Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση κυκλωμάτων συνεχούς αιμοδιήθησης, αιμοκάθαρσης και αιμοδιαδιήθησης. Πηγή: Bellomo et al., 2017. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* 2017;7:1-40 (p. 12, Figure 5)

5.2.3 Νέα φάρμακα

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα φάρμακα ή θεραπείες για την πρόληψη ή θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης. Μία πρόσφατη πολυκεντρική RCT απέδειξε ότι η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη αλκαλική φωσφατάση (Alkaline Phosphatase, AP), ένα ένζυμο που αποφωσφορυλιώνει την ενδοτοξίνη και το ATP, δεν σχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της ενδογενούς κάθαρσης κρεατινίνης κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών. Ωστόσο, η κάθαρση της κρεατινίνης μέχρι την 28^η ημέρα ήταν καλύτερη και η θνησιμότητα όλων των αιτιών ήταν χαμηλότερη (Pickkers et al., 2018). Άλλοι πολλά υποσχόμενοι παράγοντες περιλαμβάνουν νέες ενώσεις, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για άλλο σκοπό και κυτταρικές θεραπείες που στοχεύουν μία ποικιλία μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένων του μιτοχondριακού στρες, του κυτταρικού μεταβολισμού, της φλεγμονής, των αντιοξειδωτικών αποτελεσμάτων, της απόπτωσης, των επιδιορθωτικών μηχανισμών και της συστημικής αιμοδυναμικής (Cote et al., 2020). Μερικές από αυτές τις ενώσεις προχωρούν μέσω κλινικών δοκιμών πρώιμης φάσης (Pickkers et al., 2021).

5.3 Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

Η μη – θεραπεύσιμη σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα, με αποτέλεσμα οι θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης να αντιπροσωπεύουν τον ακρογωνιαίο λίθο της υποστηρικτικής θεραπείας για τη διαχείρισή τους. Ένας στόχος της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης περιλαμβάνει την απομάκρυνση υγρού και διαλυμένων ουσιών που

συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της νεφρικής ανεπάρκειας (Bellomo et al., 2017; Zaragoza and Renteria, 2017). Ωστόσο, παρά τη δραματική εξέλιξη στην τεχνολογία της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, η θνησιμότητα της οξείας νεφρικής βλάβης είναι ακόμη υψηλή. Το 2015, μία μετά – ανάλυση 765 μελετών έδειξε ότι η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης σε νοσοκομειακούς ασθενείς ήταν 22% σε ενήλικες και 14% σε παιδιά και η παγκόσμια θνησιμότητα της οξείας νεφρικής βλάβης που απαιτούσε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης άγγιζε το 46% (Mehta et al., 2015).

5.3.1 Χρόνος έναρξης

Ορισμένες ενδείξεις για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης είναι μη – αμφιλεγόμενες συμπεριλαμβανομένων των ουραιμικών συμπτωμάτων (ανορεξία, ναυτία, έμετος) ή σημείων (αιμορραγία, εγκεφαλοπάθεια, ουραιμική περικαρδίτιδα), της – ανθεκτικής στην ιατρική διαχείριση – υπερκαλιαιμίας, της υπερφόρτωση όγκου που δεν ανταποκρίνεται στον περιορισμό υγρών και τα διουρητικά, της μεταβολικής οξέωσης που είναι σοβαρή ή συνοδεύεται από υπερφόρτωση όγκου, ορισμένων δηλητηριάσεων (π.χ. λίθιο, σαλικυλικό, τοξικές αλκοόλες), ορισμένων περιπτώσεων υπασβεστιαϊμίας, υπερφωσφαταιμίας ή υπερασβεστιαϊμίας, της ανουρική οξεία νεφρική βλάβη που δεν ανταποκρίνεται σε οξείες παρεμβάσεις. Η σύγχρονη πρακτική αντιπροσωπεύει την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης το συντομότερο δυνατό, για παράδειγμα, όταν η συγκέντρωση της κρεατινίνης ορού αγγίζει τα 500 – 700 $\mu\text{mol/l}$, ίσως και νωρίτερα, εκτός εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η νεφρική λειτουργία πρόκειται να ανακάμψει (Kes and Basic Jukic, 2008).

5.3.2 Βιοσυμβατότητα

Η απομάκρυνση της διαλυμένης ουσίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να συμβεί με διάχυση παρουσία κλίσης συγκέντρωσης από το αίμα μέσω ημιδιαπερατής μεμβράνης στο διάλυμα κάθαρσης (dialysate) ή μέσω μεταφοράς συνεπαγωγής της διαλυμένης ουσίας κατά μήκος της μεμβράνης κατά τη διάρκεια της διήθησης. Η απομάκρυνση του υγρού πραγματοποιείται μέσω διήθησης, οδηγούμενη είτε από υδροστατική ή οσμωτική κλίση πίεσης κατά μήκος της ημιδιαπερατής μεμβράνης (Zaragoza and Renteria, 2017). Δύο μεγάλες μελέτες διαπίστωσαν ότι η χρήση βιοσυμβατών μεμβρανών βελτιώνει τα αποτελέσματα της οξείας νεφρικής βλάβης (Hakim et al., 1994; Schiffl et al.,

1994). Ωστόσο, επακόλουθες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα οφέλη της βιοσυμβατότητας στην οξεία νεφρική βλάβη, αλλά δεν έχουν την στατιστική δύναμη να εξαιρέσουν εξ' ολοκλήρου τις θετικές επιδράσεις της (Jorres et al., 1999). Υπό το πρίσμα πολλών συγκεχυμένων μελετών, η κλινική συνάφεια αυτής της οπτικής της κάθαρσης παραμένει αναπόδεικτη, παρά το γεγονός ότι αυτή η στρατηγική έχει καθιερωθεί σε πολλά κέντρα (Kes et al., 1999).

5.3.3 Δόση κάθαρσης

Η έλλειψη τυποποιημένης μέτρησης της δόσης της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης στην οξεία νεφρική βλάβη είναι μία σημαντική ανεπάρκεια σε αυτόν τον τομέα. Η κάθαρση της ουρίας είναι ο συχνότερα μελετημένος δείκτης επαρκούς ουραιμικής αποτοξίνωσης της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης. Ο όρος Kt / V είναι ένα μέτρο του όγκου του πλάσματος που καθαρίζεται από την ουρία κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης (Kt) διαιρούμενη με τον όγκο κατανομής της ουρίας (V). Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του λόγου Kt / V τόσο μεγαλύτερη πρέπει να είναι η δόση της αιμοκάθαρσης. Η σύσταση που έχει εκδοθεί από την Acute Dialysis Quality Initiative είναι η χορήγηση μίας δόσης αιμοκάθαρσης σε οξύ περιβάλλον που είναι τουλάχιστον ίση με αυτό που θεωρείται αποδεκτό στο πληθυσμό με τελικού – σταδίου νεφρική νόσο. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα $Kt / V > 1.2$ ανά συνεδρία εάν παρέχεται διαλείπουσα αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα. Εναλλακτικά, είναι δυνατή η παράδοση $Kt / V > 1.0$ ανά συνεδρία σε πρόγραμμα κάθαρσης τουλάχιστον έξι ημέρες την εβδομάδα (Kes et al., 2010). Ο Paganini και οι συνεργάτες του απέδειξαν, σε μία αναδρομική ανάλυση, ότι η δόση της κάθαρσης ήταν προγνωστική της θνησιμότητας σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη που υποβάλλονταν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, εάν είχαν μέτριας – κλίμακας σοβαρότητας της νόσου, αλλά η θνησιμότητα ήταν ανεξάρτητη από τη δόση της κάθαρσης (Paganini et al., 1996).

5.3.4 Επιλογή RRT

Οι διαθέσιμες μέθοδοι θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, οι οποίες μπορούν να χωριστούν σε 4 ομάδες περιλαμβάνουν (Kes et al., 2010; Zaragoza and Renteria, 2017):

1. Περιτοναϊκή κάθαρση (Peritoneal Dialysis, PD)
2. Διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Intermittent HemoDialysis, IHD)

3. Θεραπείες συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)
4. Υβριδικές θεραπείες (Παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης [Prolonged Intermittent RRT, PIRRT], παρατεταμένης διάρκειας κάθαρσης [Extended Duration Dialysis, EDD], ή παρατεταμένη αιμοκάθαρση χαμηλής – αποδοτικότητας [Sustained Low – Efficiency Dialysis, SLED])

Η ιδανική θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης πρέπει (i) να μιμείται τις λειτουργίες και τους φυσιολογικούς μηχανισμούς των νεφρών, διασφαλίζοντας ποιοτικό και ποσοτικό καθαρισμό του αίματος, χωρίς επιπλοκές, (ii) να επιδεικνύει καλή κλινική ανοχή και (iii) να αποκαθιστά και να διατηρεί την ομοιόσταση, ευνοώντας έτσι την αποκατάσταση των νεφρών (Kes et al., 2010). Αυτές οι τέσσερις κατηγορίες διαφέρουν ως προς τη μέθοδο παράδοσης, την αποτελεσματικότητα και την κλινική τους ανεκτικότητα, ενώ σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις ενδείκνυται μόνο μία συγκεκριμένη θεραπεία (Brunetta et al., 2003). Επίσης η διάκριση της αιτιολογίας της οξείας νεφρικής βλάβης, δηλαδή εάν είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας ενός οργάνου ή μέρος της MOF είναι βασικός παράγοντας. Αυτές οι δύο ομάδες ασθενών διαφέρουν ουσιαστικά και πρέπει να αντιμετωπίζονται διαφορετικά. Η οξεία νεφρική βλάβη χωρίς MOF είναι λιγότερο περίπλοκη, μπορεί να αντιμετωπιστεί εκτός Μονάδας Εντατικής Θεραπείας και χρησιμοποιούνται οι ίδιες τεχνικές θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης που εφαρμόζονται για τη θεραπεία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η οξεία νεφρική βλάβη που σχετίζεται με MOF είναι πιο περίπλοκη κατάσταση και απαιτεί πιο ευέλικτη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Kes et al., 2003; Kes et al., 2008).

Μία παγκόσμια έρευνα έδειξε ότι η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ήταν η πιο διαδεδομένη μέθοδος κατά τα αρχικά στάδια για ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (80.0%), ακολουθούμενη από διαλείπουσα αιμοκάθαρση (16.9%) και περιτοναϊκή κάθαρση και SLED (3.2%) (Uchino et al., 2005) (Πίνακας 2). Σε σύγκριση με άλλες μεθόδους, η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας θεωρείται η κυρίαρχη μορφή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης λόγω του ακριβή ελέγχου του όγκου, της σταθερής οξεοβασικής και ηλεκτρολυτικής διόρθωσης και των οφελών στην αιμοδυναμική σταθερότητα. Ωστόσο, αν και μπορεί να υπάρχει κάποια προκατάληψη στις επιλογές των ασθενών, πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μετά – αναλύσεις δεν έδειξαν διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας και της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης (Lins et al., 2009; Pannu et al., 2008;

Vinsonneau et al., 2006). Ωστόσο, μία μετά – ανάλυση ανέφερε ότι η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας σχετιζόταν με χαμηλότερο ποσοστό εξάρτησης από κάθαρση από ό, τι η διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Schneider et al., 2013), και παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν επίσης σε μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη – κοόρτης (Wald et al., 2014). Υψηλότερο ποσοστό εξάρτησης από κάθαρση έδειξε ότι το πραγματικό κόστος της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερο από ό, τι πιστεύονταν προηγουμένως. Εν αντιθέσει, η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι πιο οικονομικά αποδοτική (Bellomo and Schneider, 2014).

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των CRRT, SLED και IHD. Πηγή: Bellomo et al., 2017. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. Ann Intensive Care 2017;7:1-40 (p. 12, table 3)

	CRRT	SLED	IHD
Modality	CVH/CVVHDF/ CVVHD	SLED/SLED-f	IHD/IHD-f
Duration per session	24 h	6–12 h	4 h
Frequency	24 h/day	3–6/week	3/week
Blood flow (ml/min)	100–200	100–200	250–350
Dialysate dose	20–25 ml/kg/h	100–300 ml/min	500–800 ml/min
Hemodynamic status	Stable	Possible stable	Unstable
Volume control	+++	++	+
Heparin dose	High	Moderate	Low

5.3.4.1 Περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση παραμένει μία βιώσιμη επιλογή για τη θεραπεία επιλεγμένων ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη, ιδιαίτερα του παιδιατρικού πληθυσμού, και των ασθενών που έχουν υποστεί αιμοδυναμική επιβάρυνση, έχουν σοβαρές ανωμαλίες πήξης, παρουσιάζουν δυσκολία απόκτησης αγγειακής πρόσβασης, απαιτείται η κάθαρση τοξινών υψηλού μοριακού βάρους (>10 kD) και παρουσιάζουν κλινικά σημαντική υποθερμία ή υπερθερμία. Αντίθετα, υπάρχουν ελάχιστες απόλυτες αντενδείξεις για περιτοναϊκή κάθαρση (Kes and Basic Jukic, 2008). Ένας από τους πιο σημαντικούς καθοριστικούς παράγοντες μίας επιτυχούς διαδικασίας περιτοναϊκής κάθαρσης είναι μία αξιόπιστη περιτοναϊκή πρόσβαση, η οποία μπορεί εύκολα να επιτευχθεί με την εισαγωγή ενός ημί – άκαμπτου καθετήρα ή καθετήρα μονής – μανσέτας

Tenckhoff. Η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να πραγματοποιηθεί με διαλείπων ή συνεχή τρόπο, χειροκίνητα ή μέσω αυτοματοποιημένης συσκευής. Οι επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι πολλές και δυνητικά σοβαρές, αλλά αποτρέψιμες, και περιλαμβάνουν την περιτονίτιδα, την υπεργλυκαιμία, σημαντική απώλεια πρωτεϊνών και την σπλαχνική διάτρηση κατά την εισαγωγή του καθετήρα (Ash, 2001).

Στο παρελθόν, η περιτοναϊκή κάθαρση δεν θεωρούνται η πρώτη επιλογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης για οξεία νεφρική βλάβη σε ενήλικες λόγω της χαμηλής απόδοσης της κάθαρσης της διαλυμένης ουσίας. Ωστόσο, υπάρχουν πλέον αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εστιάζουν στη συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση για ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, σε σύγκριση με την διαλείπουσα αιμοκάθαρση, θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ή SLED, αναφέροντας παρόμοια θνησιμότητα και ανάκτηση νεφρικής λειτουργίας (Gabriel et al., 2008; George et al., 2011; Ponce et al., 2013). Εντούτοις, λόγω της έλλειψης ευρείας χρήσης της στις αναπτυγμένες χώρες και των περιορισμένων αποδεικτικών στοιχείων, υπάρχει ανάγκη για ποιοτικότερα στοιχεία σε αυτόν τον σημαντικό τομέα (Bellomo et al., 2017).

5.3.4.2 Διαλείπουσα αιμοκάθαρση

Η διαλείπουσα αιμοκάθαρση απαιτεί καλή αγγειακή πρόσβαση, ειδικό εξοπλισμό και ειδικά εκπαιδευμένους ιατρούς και νοσηλευτές. Οι ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί μπορούν να διαχειρίζονται με τεχνικές διαλείπουσας αιμοκάθαρσης. Η διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας είναι πιθανώς μία από τις σημαντικότερες πτυχές της τεχνικής της κάθαρσης, όπως καθώς και μία από τις πιο δύσκολες προκλήσεις. Για τη βελτίωση της αιμοδυναμικής ανοχής της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης συγκεκριμένες οδηγίες έχουν εφαρμοστεί στην πράξη. Οι πρακτικές κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται σε στρατηγικές κάθαρσης σε χρόνιους ασθενείς με αιμοκάθαρση που πάσχουν από καρδιαγγειακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι στόχοι για επαρκή κάθαρση στην οξεία νεφρική βλάβη παραμένουν άγνωστοι και η σημασία της απομάκρυνσης ουραιμικών τοξινών μεσαίου και μεγάλου μοριακού βάρους σε περιβάλλον οξείας νεφρικής βλάβης παραμένει να καθοριστεί. Συνεπώς, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν τις εμπειρικές αυξήσεις του χρόνου κάθαρσης και της συχνότητας της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης και να κάνουν συνετή χρήση αντιπηκτικών για τη βελτίωση της επάρκειας της κάθαρσης (Kes et al., 2010).

5.3.4.3 Θεραπείες συνεχούς υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

Με θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, η συνεχής ρύθμιση του όγκου και της ομοιόστασης θα μπορούσε να μειώσει τον ωριαίο ρυθμό της απαιτούμενης υπερδιήθησης, βελτιώνοντας κατά αυτό τον τρόπο την αιμοδυναμική σταθερότητα σε σύγκριση με την διαλείπουσα αιμοκάθαρση. Ο έλεγχος της αζωταιμίας με τη σύγχρονη φλεβο – φλεβική θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την διαλείπουσα αιμοκάθαρση που εκτελείται μέρα παρά μέρα και ανώτερη από διαλείπουσα αιμοκάθαρση που εκτελείται ημερησίως, σε μεγάλης ηλικίας ή υπερκαταβολικούς ασθενείς. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με σοβαρή υπερφωσφαταιμία (σύνδρομο λύσης όγκου, ραβδομύολυση), αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (Intra – Cranial Pressure, ICP), εγκεφαλικό οίδημα που περιπλέκεται με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, καθώς επίσης και σε περιπτώσεις ασθενών με δηλητηρίαση από λίθιο. Επίσης λόγω της συνεχούς φύσης της διαδικασίας αποτρέπεται η μετά – διαλυτική «ανάκαμψη» (rebound) της αύξησης της συγκέντρωσης των ουραιμικών τοξινών στο πλάσμα που παρατηρούνται συνήθως με διαλείπουσα αιμοκάθαρση. Τα κλινικά οφέλη από την θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας έχουν επίσης αναφερθεί για ασθενείς με καρδιοχειρουργική επέμβαση. Επιπρόσθετα, η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην αιμοδυναμική ασθενών με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), καθώς και σε ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ (Εικόνα 7) (Hes et al., 2010).

Αν και έχει δοθεί μεγάλη προσοχή στα αντιληπτά οφέλη της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με την διαλείπουσα αιμοκάθαρση, συγκριτικά λιγότερη προσοχή έχει δοθεί στους αυξημένους δυνητικούς κινδύνους. Σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη που είναι αρκετά σταθεροί για να ανεχθούν την διαλείπουσα αιμοκάθαρση, αυτό το όφελος θα πρέπει να εξισορροπηθεί έναντι των αρνητικών πτυχών της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά το αποτέλεσμα, όπως την συνεχή χορήγηση αντιπηκτικών, την παρατεταμένη έκθεση της μεμβράνης, την υποθερμία και την μη – επιλεκτική αφαίρεση θρεπτικών συστατικών, φλεγμονωδών μεσολαβητών και φαρμάκων. Επιπρόσθετα, παρά τα προφανή πλεονεκτήματα έναντι της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης σε ασταθείς ασθενείς, η ανωτερότητα της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας όσον αφορά τη θνησιμότητα ή την ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει αποδειχθεί (Kes et al., 2010).



Εικόνα 7: Η χρήση της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας σε νεογέννητο με οξεία νεφρική βλάβη. Πηγή: Kes et al., 2010. Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2010;10(1):S8-S12 (p. S11, figure 1)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, πρέπει να ληφθούν υπόψη η διαλείπουσα αιμοκάθαρση και η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ως συμπληρωματικές τεχνικές επιτρέποντας την εξατομίκευση των αναγκών ιδιαίτερα των ασθενών που αναπτύσσουν οξεία νεφρική βλάβη. Η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί ολοένα και μεγαλύτερο συστατικό σε περιπτώσεις SIRS, σήψης ή σηπτικού σοκ και η ανάπτυξη ορθολογικών στρατηγικών για την έναρξη, τη δοσολογία και την αποτελεσματική παράδοση της θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης σε αυτό το περιβάλλον είναι μεταξύ των μεγαλύτερων προκλήσεων που αντιμετωπίζουν σήμερα οι νεφρολόγοι και οι εντατικολόγοι. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, ο ρυθμός απομάκρυνσης των υγρών και των διαλυμένων ουσιών είναι αργός και συνεχής. Ως αποτέλεσμα, η θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας είναι καλύτερα ανεκτή από την διαλείπουσα αιμοκάθαρση σε ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς. Η απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας 24 ή 48 ωρών είναι εξίσου αποτελεσματική με την συμβατική αιμοκάθαρση. Επιπλέον, ορισμένοι προτιμούν αυτή την τεχνική σε ασθενείς με σήψη ή MOF, καθώς μπορεί να ενισχύσει την απομάκρυνση των κυτοκινών (Kes et al., 2010).

Η χρήση της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνει διάφορους τρόπους (συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση [Continuous Veno – Venous

Hemofiltration, CVVH], συνεχής φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση [Continuous Veno – Venous Hemodialysis, CVVHD], συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση [Continuous Veno – Venous Hemodiafiltration, CVVHDF]). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6, η συνεχής αιμοδιήθηση (κάθαρση ουσιών με συναπαγωγή), η αιμοκάθαρση (κάθαρση ουσιών με διάχυση) και η αιμοδιαδιήθηση (συνδυασμένη κάθαρση ουσιών με συναπαγωγή και διάχυση) είναι οι κύριες τεχνικές απομάκρυνσης της διαλυμένης ουσίας σε διαφορετικά είδη θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Αυτή τη στιγμή, οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί φαίνεται να προτιμούν την αιμοδιήθηση ή την αιμοδιαδιήθηση σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, λόγω της πεποίθησης ότι η κάθαρση ουσιών με συναπαγωγή μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς λόγω καλύτερης απομάκρυνσης μεσαίου – μοριακού βάρους τοξικών φλεγμονωδών διαλυμένων ουσιών. Ωστόσο, παρά τις πεποιθήσεις αυτές, καμία μελέτη δεν έχει δείξει πειστική και διαρκή επίδραση της τεχνικής της συνεχούς αιμοδιήθησης στα επίπεδα κυκλοφορούσας κυτοκίνης σε σύγκριση με την συνεχή αιμοκάθαρση (Bellomo et al., 2017). Επιπλέον, μία πρόσφατη μετά – ανάλυση δεν κατάφερε να δείξει καμία επίδραση της συνεχούς αιμοδιήθησης στη θνησιμότητα και την εξάρτηση για κάθαρση σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση (Friedrich et al., 2012). Επομένως, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για την καθοδήγηση των κλινικών ιατρών στην επιλογή της καταλληλότερης τεχνικής κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (Bellomo et al., 2017).

5.3.4.4 Υβριδικές θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης

Η HRRT είναι μία «υβριδική τεχνολογία», μία ειδική μορφή διαλείπουσας αιμοκάθαρσης, με χαμηλή συγκέντρωση διαλύματος κάθαρσης, χαμηλά ποσοστά αιματικής ροής και παρατεταμένη διάρκεια, η οποία χρησιμοποιεί εξοπλισμό που αναπτύχθηκε αρχικά για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Bellomo et al., 2017). Ο όρος «παρατεταμένη αιμοκάθαρση χαμηλής – αποδοτικότητας» (Sustained Low – Efficiency Dialysis, SLED) είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος (Kes et al., 2010).

Μία πρόσφατη μετά – ανάλυση, που περιλάμβανε 7 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 10 μελέτες – παρατήρησης, ανέφερε ότι υπήρξε μία ήπια τάση για βελτιωμένη επιβίωση υπέρ της θεραπείας με παρατεταμένη αιμοκάθαρση χαμηλής – αποδοτικότητας σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (RR 0.86; 95% CI 0.74 – 1.00), αν και τα στοιχεία ήταν αδύναμα λόγω της έλλειψης σημαντικών διαφορών όταν οι RCTs εξετάστηκαν χωριστά.

(Zhang et al., 2015). Παρόλα αυτά, η HRRT συνδυάζει πολλά πλεονεκτήματα τόσο της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης όσο και της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Ειδικότερα, η παρατεταμένη αιμοκάθαρση χαμηλής – αποδοτικότητας μπορεί να οδηγήσει σε πιο ταχεία κινητοποίηση των ασθενών και μικρότερη νοσηλεία, καθώς και ταχύτερα ανάρρωση και ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, η σύντομη και ευέλικτη διάρκεια της θεραπείας μπορεί σε κάποιο βαθμό να μειώσει τις επιπλοκές της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (όπως αιμορραγία, υπόταση, υπερφόρτωση υγρών), όπως φαίνεται σε άλλες θεραπείες όπως η διαλείπουσα αιμοκάθαρση, καθώς επίσης και τις απαιτήσεις για αντιπηκτική αγωγή, παρέχοντας παράλληλα παρόμοια αιμοδυναμική σταθερότητα και έλεγχο του όγκου. Τέλος, η μικρότερη διάρκεια της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να συσχετιστεί με χαμηλότερο ρυθμό σχηματισμού βιοφίλμ και μόλυνσης του κυκλώματος (Bellomo et al., 2017).

Οι συσκευές υβριδικής θεραπείας θα πρέπει ιδανικά να έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά όπως (α) ευέλικτες επιλογές για ροή διαλύματος κάθαρσης (επιτρέποντας χαμηλές ροές σε περίπτωση που η κλινική κατάσταση απαιτεί χαμηλή κάθαρση ουσιών και υψηλό ρυθμό υπερδιήθησης), (β) εναλλακτικές επιλογές διάρκειας της υβριδικής θεραπείας (επιτρέποντας παρατεταμένη ή συνεχή θεραπεία), (γ) επαρκή διασύνδεση με τον νοσηλευτικό προσωπικό που διαχειρίζεται τη θεραπεία, κατά προτίμηση μέσω ειδικής οθόνης και (δ) τυπικές διαδικασίες για εναλλαγή μεταξύ διαλείπουσας αιμοκάθαρσης και υβριδικής θεραπείας (επιτρέποντας οποιαδήποτε μέθοδο να επιλέγεται κατά την έναρξη της θεραπείας χωρίς καμία επακόλουθη καθυστέρηση) (Εικόνα 8) (Kes et al., 2010).

Διαφορετικοί συνδυασμοί ξηρών και υγρών συμπυκνωμάτων μπορούν να αναμειχθούν επιτρέποντας την προσαρμογή της θεραπείας στις εξατομικευμένες ανάγκες των ασθενών. Η εξαιρετικά ευέλικτη και αποτελεσματική μέθοδος παρατεταμένης αιμοκάθαρσης χαμηλής – αποδοτικότητας πληροί όλες τις απαιτήσεις της ΜΕΘ: παρέχει άμεση, πολύ αποτελεσματική θεραπεία κάθαρσης για οξεία υπερκαλαιμία, ενώ για λιγότερο επείγουσες ενδείξεις, η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παραταθεί έως 18 ώρες (Kes et al., 2010).



Εικόνα 8: Υβριδική θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Πηγή: Kes et al., 2010. Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2010;10(1):S8-S12 (p. S12, figure 2)

Κεφάλαιο 6: Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της οξείας νεφρικής βλάβης

Η ισχυρή και ανεξάρτητη σχέση μεταξύ της οξείας νεφρικής βλάβης και της βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας έχει περιγραφεί επαρκώς (Uchino et al., 2005). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς με σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη, που απαιτούν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, αποβιώνουν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Επιπλέον, έχουν τεκμηριωθεί σημαντικές δυσμενείς μακροπρόθεσμες συνέπειες σε επιζώντες από οξεία νεφρική βλάβη (Gallagher et al., 2014; Pannu et al., 2013; Rimes – Stigare et al., 2015; Wang et al., 2015).

6.1 Μακροπρόθεσμος κίνδυνος για χρόνια νεφρική νόσο, τελικού – σταδίου νεφρική νόσο και καρδιαγγειακού θανάτου

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της οξείας νεφρικής βλάβης και την παρουσία ή απουσία προ – νοσηρής χρόνιας νεφρικής νόσου, περίπου 2 – 30% των επιζώντων από οξεία νεφρική νόσο εξελίσσονται σε τελικού – σταδίου νεφρική νόσο και έχουν ανάγκη για δια βίου θεραπεία κάθαρσης εντός 2 – 5 ετών (Gallagher et al., 2013; Gallagher et al., 2014; Ishani et al., 2009; Pannu et al., 2013; Rimes – Stigare et al., 2015; Wu et al., 2011). Στη μελέτη POSTRENAL (Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Levels of RRT) από του 810 επιζώντες μέχρι την 90^η ημέρα μετά από σοβαρή οξεία νεφρική νόσο, που απαιτεί θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, το 5.4% εξαρτώταν από θεραπεία κάθαρσης κατά μέσο όρο εντός 3.6 ετών (Mehta et al., 2007). Η ένταση της θεραπείας συνεχούς υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας δεν είχε σημαντική επίδραση στην επακόλουθη ανάγκη για χρόνια κάθαρση. Η σοβαρότητα της οξείας νεφρικής βλάβης, η χρόνια νεφρική νόσος και η συσχέτισή τους με την αδυναμία ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας αποδείχθηκε περαιτέρω σε επιζώντες από οξεία νεφρική νόσο μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση (Wu et al., 2011). Ασθενείς με σοβαρή μετεγχειρητική οξεία νεφρική βλάβη (εκ των οποίων το 18.8% έλαβε οξεία κάθαρση) είχαν επίπτωση τελικού – σταδίου νεφρική νόσο 5.1% (22 φορές μεγαλύτερο ανεξάρτητο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς οξεία νεφρική νόσο) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης κατά μέσο όρο 4.8 ετών. Αντίθετα, η αντίστοιχη επίπτωση ήταν 0.6% σε ασθενείς με ήπια οξεία νεφρική νόσο (διπλάσιος κίνδυνος) και 0.3% σε ασθενείς χωρίς οξεία νεφρική νόσο. Συγκριτικά, η χρόνια νεφρική νόσος συσχετίστηκε ανεξάρτητα με 123 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο προόδου σε τελικού – σταδίου νεφρική – νόσο (Bellomo et al., 2017).

Ακόμη και σε ασθενείς με φαινομενικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο κίνδυνος προοδευτικής νεφρικής δυσλειτουργίας είναι σημαντικός μετά από οξεία νεφρική νόσο. Σε μία σουηδική ομάδα περίπου 100.000 ασθενών, περίπου οι 5.000 είχαν οξεία νεφρική νόσο. Από αυτούς τους ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο, σχεδόν 3.000 ασθενείς ήταν ακόμη ζωντανοί την 90^η ημέρα (Rimes – Stigare et al., 2015). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (follow – up), κατά μέσο όρο 3.2 ετών, το 21.8% αυτών των ασθενών απεβίωσαν, το 2.2% ανέπτυξαν τελικού – σταδίου νεφρική νόσο και το 6.5% διαγνώστηκε με de novo χρόνια νεφρική νόσο (μη – απαιτώντας κάθαρση). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν οξεία νεφρική νόσο, οι επιζώντες από οξεία νεφρική νόσο είχαν σχεδόν 3πλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας, 7πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου και 22πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης τελικού – σταδίου νεφρική νόσο. Παρόμοιες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν σε μία καναδική ομάδα επιζώντων που αξιολογήθηκαν κατά μέσο όρο 2.8 έτη. Το 30.8% απεβίωσε, το 2.1% ανέπτυξε τελικού – σταδίου νεφρική νόσο και το 10% παρουσίασε διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού (Pannu et al., 2013). Τέλος, στη μελέτη POSTRENAL το 42.1% των επιζώντων είχε λευκωματουρία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, γεγονός που υποδηλώνει την εμμένουσα φάση της νεφρικής βλάβης σε αυτούς τους ασθενείς (Gallagher et al., 2014).

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και θνησιμότητα, και αμφότερα συσχετίζουν την οξεία νεφρική νόσο με αυξημένη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα (Go et al., 2004). Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI) και συνυπάρχουσα οξεία νεφρική νόσο παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θνησιμότητας κατά τη διάρκεια δετής παρακολούθησης σε σύγκριση με ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που δεν είχαν οξεία νεφρική νόσο (Chawla et al., 2014a).

Οι προαναφερθείσες μελέτες υποστηρίζουν την αντίληψη ότι η οξεία νεφρική νόσο είναι ένα εφελτήριο για de novo χρόνια νεφρική νόσο καθώς και για επιτάχυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου, της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας (Chawla et al., 2014a; Chawla et al., 2014b). Το σημαντικό είναι ότι, ακόμη και τα παροδικά επεισόδια οξείας νεφρικής βλάβης που υποχωρούν εντός 90 ημερών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, έχουν συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο επακόλουθης ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου. Ως εκ τούτου, η διαχρονική επιτήρηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από τις 90 ημέρες φαίνεται να είναι δικαιολογημένη σε επιζώντες από οξεία νεφρική νόσο (Bucaloiu et al., 2012).

6.2 Ποιότητα ζωής των επιζώντων από οξεία νεφρική νόσο

Τα αποτελέσματα από αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής (Quality – of – Life, QoL) σε ασθενείς με ή χωρίς οξεία νεφρική νόσο είναι αντικρουόμενα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει φτωχή μακροπρόθεσμη – σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ως συνέπεια της οξείας νεφρικής βλάβης (Ahlstrom et al., 2005; Noble et al., 2006). Ειδικότερα, έχει αναφερθεί μειωμένη σωματική υγεία των επιζώντων από οξεία νεφρική νόσο σε σύγκριση με αντίστοιχους πληθυσμούς – αναφοράς, ενώ η αυτοαναφερόμενη ψυχική υγεία επηρεάστηκε λιγότερο. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν, ωστόσο, ότι η ποιότητα ζωής των νοσηλευόμενων ασθενών μπορεί να είναι μειωμένη ήδη πριν από την εισαγωγή τους (Hofhuis et al., 2013; Nisula et al., 2013). Ο Hofhuis και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν την προ – AKI ποιότητα ζωής χρησιμοποιώντας το εργαλείο Short – Form (SF) – 36 και απέδειξαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες σε σύγκριση με έναν αντίστοιχο πληθυσμό – αναφοράς της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Επιπρόσθετα, μετά από 6 μήνες, η αυτοαναφερόμενη βαθμολογία των επιζώντων στο SF – 36 ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τις τιμές αναφοράς. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με και χωρίς οξεία νεφρική νόσο τόσο στο τέλος της μελέτης όσο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Hofhuis et al., 2013).

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν στη μελέτη FINNAKI. Ο δείκτης Euro Quality of life (EQ) – 5D ήταν σημαντικά χαμηλότερος κατά την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Επίσης, ο δείκτης EQ – 5D ήταν παρόμοιος μεταξύ των ασθενών με και χωρίς οξεία νεφρική νόσο και, σε αντίθεση με την μελέτη του Hofhuis και των συνεργατών του, δεν άλλαξε σημαντικά κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης. Αντίθετα, η αντιληπτή 6μηνη ποιότητα ζωής (Visual Analogue Scale [VAS] component of EQ – 5D) ήταν παρόμοια με αυτή της ομάδας – αναφοράς σε όλους εκτός από αυτούς που έλαβαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, οι οποίοι παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες (Nisula et al., 2013).

Στη μελέτη POSTRENAL, η σχετιζόμενη με την υγεία – ποιότητα ζωής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο SF – 12. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς της μελέτης POSTRENAL είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στα συστατικά του ερωτηματολογίου που αφορούσαν την σωματική και ψυχική υγεία, 3.5 έτη μετά από την έξοδο.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, η παρουσία λευκοματουρίας ως δείκτη χρόνιας νεφρικής βλάβη σχετίζεται ανεξάρτητα με μειώσεις της βαθμολογίας του SF – 12 στο συστατικό της σωματικής υγείας (Wang et al., 2015).

Επίλογος

Τα τελευταία χρόνια, τόσο πειραματικές όσο και κλινικές έρευνες έχουν πραγματοποιήσει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο αντίληψης της οξείας νεφρικής βλάβης και των επιπτώσεών της στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της πραγματικής προσβολής και της επακόλουθης ενεργοποίησης της φλεγμονής και της πήξης. Σε αντίθεση με την συμβατική άποψη, τα πρόσφατα πειραματικά και κλινικά δεδομένα επιχειρηματολογούν κατά της νεφρικής ισχαιμίας (και επαναιμάτωσης) ως μία *sine qua non* κατάσταση για την ανάπτυξη της οξείας νεφρικής βλάβης. Επιπλέον, η απώλεια νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί χωρίς ιστολογικά σημεία σωληναριακής βλάβης ή ακόμη και νέκρωσης (Singbartl and Kellum, 2012).

Έχει γίνει πολύ σαφές ότι οι ασθενείς αποβιώνουν από την οξεία νεφρική νόσο και όχι μόνο με αυτή. Ακόμη και μικρές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού σχετίζονται με σημαντική αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας. Επιπλέον, οι βλαβερές συνέπειες της οξείας νεφρικής βλάβης δεν περιορίζονται μόνο στα κλασικά γνωστά συμπτώματα όπως υπερφόρτωση υγρών και ανωμαλιών ηλεκτρολυτών. Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί επίσης να προκαλέσει προβλήματα, τα οποία δεν εκτιμώνται εύκολα σε ασθενείς σε κατάκλιση. Πειραματικές μελέτες, καθώς και μικρές μελέτες παρατήρησης παρέχουν στοιχεία των αρνητικών επιδράσεων της οξείας νεφρικής βλάβης στο ανοσοποιητικό σύστημα και της συσχέτισης της με υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης. Επιπλέον, η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως εφελθτήριο για την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου, ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια (Singbartl and Kellum, 2012).

Βιβλιογραφία

- Agrinier N, Monnier A, Argaud L, et al. (2019). Effect of fluid balance control in critically ill patients: Design of the stepped wedge trial POINCARE-2. *Contemp Clin Trials* 2019;83:109–116
- Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, et al. (2005). Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2005;31:1222–8.
- Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. (2018). Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation* 2018;137(19):2016–2028
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. (2007). Modified rifle criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71:1028-35
- Ali T, Khan I, Simpson W et al. (2007). Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1292–1298
- Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM (2015). Sepsis-associated acute kidney injury. *Seminars in Nephrology* 2015;35:2-11
- Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. (2011). Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):28-38
- Aravindan N, Aravindan S, Riedel BJ, et al. (2007). Furosemide prevents apoptosis and associated gene expression in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *Ren Fail.* 2007;29:399–407.
- Aregger F, Uehlinger DE, Witowski J, et al. (2014). Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney International.* 2014;85:909-919
- Arnaud FCS, Libório AB (2020). Attributable nephrotoxicity of vancomycin in critically ill patients: a marginal structural model study. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(4):1031–1037
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(17):1583–1593

- Asfar P, Radermacher P, Ostermann M (2018). MAP of 65: target of the past? *Intensive Care Med* 2018;44(9):1551–1552
- Ash SR (2001). Peritoneal dialysis in acute renal failure of adults: the safe, effective, and low-cost modality. In: Ronco C, Bellomo R, La Greca G, eds. *Blood purification in intensive care. Contrib Nephrol*, Basel, Karger 2001;132:210-221
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R et al. (2008). A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569–1574.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. (2007). Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 431–439
- Barasch J, Zager R, Bonventre JV (2017). Acute kidney injury: a problem of definition. *Lancet* 2017;389(10071):779–781
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2:1303-53
- Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD, et al. (2014). Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*.2014;64:2753-62
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004). Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*. 2004;30:33-7
- Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, et al. (2017). Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* 2017;7:49
- Bellomo R, Schneider AG (2014). The real cost of conventional hemodialysis in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2014;42:990–1.
- Bellomo R, Wan L, Langenberg C, et al. (2011). Septic acute kidney injury: The glomerular arterioles. *Contributions to Nephrology*., 2011;174:98-107
- Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. (2014). Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:932-9
- Bonventre JV (2010). Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol*. 2010;165:9-17

- Bouchard J, Acharya A, Cerda J, et al. (2015). A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1324-31.
- Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, et al. (1990). Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990;98:170-179
- Brezis M, Agmon Y, Epstein FH (1994). Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol.* 1994;267:F1059–62.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P et al. (1996). Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192–198.
- Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. (2019). Balanced crystalloids versus saline in sepsis A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(12):1487–1495
- Brunetta B, Bašić-Jukić N, Kes P (2003). Premoštenje razdoblja do transplantacije srca kontinuiranom venovenskom hemofiltracijom u bolesnika sa završnim stupnjem zatajenja srca i akutnim zatajenjem bubrega. *Acta Med. Croat.* 2003;57:319-322
- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, et al. (2012). Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81:477–85.
- Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, et al. (2015). Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2015;41:427–35.
- Chaudhary K, Vaid A, Duffy A, et al. (2020) Utilization of deep learning for subphenotype identification in sepsis-associated acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(11):1557–1565
- Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, et al. (2014a). Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014a;9:448–56
- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. (2017) Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(4):241–257

- Chawla LS, Domm A, Berger A, et al. (2008). Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: A pilot study. *Nephron Clinical Practice*. 2008;110:c145-c150.
- Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL (2014b). Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014b;371:58–66.
- Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C (2015). Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care*. 2015;19:93.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70.
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al. (1998). Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*. 1998;104:343-8.5
- Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73:1008-16.
- Córdoba-Sánchez BM, Herrera-Gómez A, Namendys-Silva SA (2016). Acute kidney injury classified by serum creatinine and urine output in critically ill cancer patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6805169.
- Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, et al. (2019) The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 2019;47(7):951–959
- Correa-Rotter R, Naicker S, Katz IJ, et al. (2004). ISN-COMGAN Bellagio Study Group 2004. Demographic and epidemiologic transition in the developing world: role of albuminuria in the early diagnosis and prevention of renal and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2004(92):S32-7
- Côté JM, Murray PT, Rosner MH (2020). New drugs for acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2020;26(6):525–535
- Covert KL, Knoetze D, Cole M, Lewis P (2020). Vancomycin plus piperacillin/ tazobactam and acute kidney injury risk: a review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2020;45(6):1253–1263
- Cruz DN, Ricci Z, Ronco C (2009). Clinical review: rifle and akin – time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13:211

- Czempik P, Ciesla D, Knapik P, Krzych L (2016). Outcomes of patients with acute kidney injury with regard to time of initiation and modality of renal replacement therapy: first data from the Silesian Registry of Intensive Care Units. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13(2):122-9.
- Daher EF, Junior Silva GB, Vieira AP, et al. (2014). Acute kidney injury in a tropical country: a cohort study of 253 patients in an infectious diseases intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(1):86-9
- Danziger J, Chen K, Lee J, et al. (2016). Obesity, acute kidney injury, and mortality in critical illness. *Crit Care Med.* 2016;44(2):328-34
- Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. (2020). Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the american college of radiology and the national kidney foundation. *Radiology* 2020;294(3):660–668
- dos Santos RP, Carvalho ARS, Peres LAB, et al. (2019). An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65(8):1094-1101
- Ellis P, Jenkins K (2014). An overview of nice guidance: acute kidney injury. *Br J Nurs.* 2014;23:904-6
- Englberger L, Suri RM, Schaff HV (2009). Rifle is not rifle: on the comparability of results. *Crit Care.* 2009;13:429.
- Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, et al. (2012). Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16:R146.
- Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. (2017). Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(14):1346–1357
- Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, et al. (2008). High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2008;73:S87–93.
- Gaião SM, Gomes AA, Paiva JA (2016). Prognostic factors for mortality and renal recovery in critically ill patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):70-7.

- Gallagher M, Cass A, Bellomo R, et al. (2014). Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2014;11:e1001601
- Gambardella I, Gaudino M, Ronco C, et al. (2016) Congestive kidney failure in cardiac surgery: the relationship between central venous pressure and acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(5):800–805
- Gammelager H, Christiansen CF, Johansen MB, et al. (2013). Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care.* 2013;17:R145.
- Garofalo AM, Lorente-Ros M, Goncalvez G, et al. (2019) Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med Exp* 2019;7(Suppl 1):45
- George J, Varma S, Kumar S, et al. (2011). Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Perit Dial Int.* 2011;31:422–9.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
- Goldstein SL (2011). Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC Med.* 2011;9:135.32
- Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. (2014). A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock* 2014;41:3-11.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. (2016). Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(5):509–518
- Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. (2009). Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery ---a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:553-60.

- Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. (2017). Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017;126(1):85–93
- Hakim RM, Wingard RL, Parker RA (1994). Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *NEJM* 1994;331:1338-1342
- Hammond DA, Smith MN, Painter JT, et al. (2016). Comparative incidence of acute kidney injury in critically ill patients receiving vancomycin with concomitant piperacillin-tazobactam or cefepime: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):463-71.
- Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. (2002). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International*. 2002;62:237-244.
- Han WK, Bonventre JV (2004). Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:476-82
- Harris DG, McCrone MP, Koo G, et al. (2015). Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in critically ill surgical patients. *J Crit Care*. 2015;30(1):102-6.
- Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Banderas-Bravo E, et al. (2011). Discrepancies in the rifle classification are due to the method used to assess the level of derangement of kidney function. *J Crit Care*. 2011;26:572-6.
- Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Banderas-Bravo E, et al. (2007). Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med*. 2007;33:1900-6.
- Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Sanchez-Izquierdo-Riera JA, et al. (2013). Prevalence of acute kidney injury in intensive care units: the “Corte de prevalencia de disfuncion renal y depuracionen criticos” point-prevalence multicenter study. *J Crit Care*. 2013;28:687---94
- Heyman SN, Evans RG, Rosen S, Rosenberger C (2012). Cellular adaptive changes in AKI: Mitigating renal hypoxic injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27:1721-1728
- Hinson JS, Al Jalbout N, Ehmann MR, Klein EY (2019). Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: a retrospective propensity-matched analysis. *J Crit Care* 2019;51:111–116

- Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al. (2016). Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallelgroup, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016;42(11):1695–1705
- Ho KM, Power BM (2010). Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia*. 2010;65:283–93
- Hocine A, Defrance P, Lalmand J, et al. (2016). Predictive value of the RIFLE urine output criteria on contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2016;17:36
- Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, et al. (2013). The effect of acute kidney injury on long-term health-related quality of life: a prospective follow-up study. *Crit Care*. 2013;17:R17
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. (2006). Rife criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10:R73.
- Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, et al. (2005). Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:747-53
- Hoste EA, Kellum JA (2006). Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 531–537
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB et al. (1983). Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243–248.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:20-29
- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. (2009). Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:223–8.
- James MT, Tonelli M (2011). Alberta Kidney Disease Network. Financial aspects of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial*. 2011;24(2):215-9.
- Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. (2017). Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the working group

on prevention, AKI section, European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2017;43(6):730–749

Jonard M, Ducloy-Bouthors AS, Boyle E, et al. (2014). Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care*. 2014;4:36.

Jorres A, Gahl GM, Dobis C, et al. (1999). Hemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. *Lancet* 1999;354:1337-1341

Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17:R25.

KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury (2012). *KidneyInt*. 2012; Suppl. 1:1-138.

Kellum JA (2011). Impaired renal blood flow and the ‘spicy food’ hypothesis of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 901–903.

Kellum JA (2015). Diagnostic criteria for acute kidney injury: present and future. *Crit Care Clin*. 2015;31:621-32.

Kellum JA, Prowle JR (2018). Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(4):217–230

Kes P, Bašić Jukić N (2008). New experiences with the therapy of acute kidney injury. *Contributions. Sec. Biol. Med. Sci.* 2008;29:119-153

Kes P, Jukić NB (2010). Acute kidney injury in the intensive care unit. *Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences* 2010;10(1):S8-S12

Kes P, Ljutić D, Bašić-Jukić N, Brunetta B (2003). Indikacije za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije. *Acta Med. Croat.* 2003;57:69-73

Kes P, Šefer S (1999). Utjecaj doze dijalize i biokompatibilnosti membrane dijalizatora na ishod liječenja bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. *Liječ. Vjesn.* 1999;121:326-328

Khanna A, English SW, Wang XS, et al. (2017). Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017;377(5):419–430

- Khawaja A (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice* 2012;120:c179–c184
- Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2:1–138
- Kim MH, Koh SO, Kim EJ, et al. (2015). Incidence and outcome of contrast-associated acute kidney injury assessed with Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease (RIFLE) criteria in critically ill patients of medical and surgical intensive care units: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:23.
- Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. (2015). Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5:2154-2165
- Kwizera A, Tumukunde J, Ssemogerere L, et al. (2016). Clinical characteristics and 30-day outcomes of intermittent hemodialysis for acute kidney injury in an african intensive care unit. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2015251.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005). Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-430
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. (2013). Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;382(9887):170-9.
- Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. (2020). Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(10):938–949
- Lasnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al. (2008). Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008;36:1129-37
- Lasnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. (2004). Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1597-605
- Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. (2013). Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17(6):R278

- Levi TM, Souza SP, Magalhaes JG, et al. (2013). Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):290-6.
- Liaño F, Junco E, Pascual J, et al., (1998). The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney International*. 1998;66:S16-S24
- Liano F, Pascual J (1996). Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811–818.
- Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. (2009). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transpl*. 2009;24:512–8.
- Lisowska-Myjak B (2010). Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29:357-65.
- Lopez-Novoa JM, Rengel MA, Ortega FJ, et al. (1977). Tubular permeability maintained in post-ischemic acute renal failure. *Rev Esp Fisiol*. 1977;33:11-6
- Luft J, Boes AA, Lazzari DD, et al. (2016). Chronic kidney injury at an intensive care service: clinical characteristics and outcomes. *Cogitare Enferm*. 2016;21(2):1-9.
- Luna LDS, Soares DS, Silva Junior GB, et al. (2016). Clinical characteristics, outcomes and risk factors for death among critically ill patients with HIV-related acute kidney injury. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:52.
- Luo X, Jiang L, Du B, et al. (2014). A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(4):R144.
- Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al. (2018). Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2018;44(12):2070–2078
- Mar D, Gharib SA, Zager RA, et al. (2015). Heterogeneity of epigenetic changes at ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute kidney injury genes. *Kidney Int* 2015;88(4):734–744

- Martinuzzi A, Ferraresi E, Orsatti M, et al. (2014). Sepsis e injuria renal aguda en una unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2014;24(2 suppl.1):S53-S61.
- McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. (2013). Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29
- McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, et al. (2017) Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med* 2017;43(6):774–784
- McGee S, Abernethy WB, Simel DL (1999). The rational clinical examination: Is this patient hypovolemic? *Journal of the American Medical Association*. 1999;281:1022-1029.
- Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43(11):1551–1561
- Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, et al. (2016). Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2016;387(10032):2017-25.
- Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, et al. (2015). International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385:2616–43.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. (2004). Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613–21.
- Miralles FM, Ayala RA, Giménez E, Okinaka S (2015). Terapia de reemplazo renal en pacientes de terapia intensiva en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social. *Nefrología Argentina*. 2015;13(2):51-9.

- Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, et al (2019). Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive Care Med* 2019;45(11):1570–1579
- Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA (2002). Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*.2002;30:S235-40
- Moman RN, Ostby SA, Akhouni A, et al. (2018) Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):124
- Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. (2008) Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008;12(6):R143
- Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al. (2010) Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010; 77: 527–535
- Murugan R, Kellum JA (2011). Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209–217.
- Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. (2018) Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med* 2018;378(24):2263–2274
- Nagendran M, Russell JA, Walley KR, et al. (2019). Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2019;45(6):844–855
- Nascimento MS, Aguiar TC, Silva AVE, et al. (2015). Acute kidney injury in the postoperative period of cardiac surgery. *Acta Paul Enferm*. 2015;28(4):367-73.
- Nash K, Hafeez A, Hou S (2002). Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
- Neveu H, Kleinknecht F, Brivet P, et al. (1996). Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis: results of a prospective multicenter study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996;11:293-299

- Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, et al. (2013). FINNAKI Study Group. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* 2013;39(3):420-8.
- Nisula S, Vaara ST, Kaukonen KM, et al. (2013). Six-month survival and quality of life of intensive care patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R250.
- Noble JS, Simpson K, Allison ME (2006). Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. *Ren Fail.* 2006;28:323–30.
- Oliver JA, Sciacca RR, Cannon PJ (1983). Renal vasodilation by converting enzyme inhibition: Role of renal prostaglandins. *Hypertension* 1983;5:166-171
- Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. (2020). Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney international.* 2020;98(2):294–309.
- Ostermann M, Hall A, Crichton S (2017). Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients—a retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):151
- Ostermann M, Joannidis M (2016). Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care* 2016;20:299.
- Ostermann M, Liu K, Kashani K (2019). Fluid management in acute kidney injury. *Chest* 2019;156(3):594–603
- Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. (1996). Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1996;28(2):S81-S89
- Pajenda S, Ilhan-Mutlu A, Preusser M, et al. (2015). NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrology* 2015;16:206
- Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S (2013). recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:194–202.

- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. (2008). Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008;299:793–805.
- Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int* 2019;96(5):1083–1099
- Peres LA, Wandeur V, Matsuo T (2013). Predictors of acute kidney injury and mortality in an intensive care unit. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):38-46.
- Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. (2021). Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med* 2021;47:835-850
- Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, et al. (2018). Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320(19):1998–2009
- Podoll AS, Kozar R, Holcomb JB, Finkel KW (2013). Incidence and outcome of early acute kidney injury in critically-ill trauma patients. *PLoS One*. 2013;8(10):e77376.
- Ponce D, Berbel MN, Abrão JM, et al. (2013). A randomized clinical trial of high volume peritoneal dialysis versus extended daily hemodialysis for acute kidney injury patients. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:869–78.
- Raimundo M, Crichton S, Syed Y, et al. (2015). Low systemic oxygen delivery and bp and risk of progression of early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(8):1340–1349
- Rao VS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, et al. (2019). Renal effects of intensive volume removal in heart failure patients with preexisting worsening renal function. *Circ Heart Fail* 2019;2(6):e005552
- Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P (2011). Physiopathology of acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva*.2011;35:424-32
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304–377
- Ricci Z, Cruz DN, Ronco C (2011). Classification and staging of acute kidney injury: beyond the rifle and akin criteria. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:201-8.

- Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. (2006). Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):690-6.
- Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, et al. (2015). Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill, a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care.* 2015;19:221
- Rodríguez MM, Machado VRN, Cedeño JLV (2016). Caracterización clínico-analítica de pacientes con lesión renal aguda en una unidad de cuidados intensivos de adulto, Cienfuegos, 2014. *Rev Cub Int Emerg.* 2016;15(3):55-69
- Schiffel H, Lang SM, König A, et al. (1994). Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 1994;344:570-5712
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. (2013). Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:987-97.
- Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA (2014). Definition and biomarkers of acute renal damage: new perspectives. *Med Intensiva.* 2014;38:376-85
- Selby AR, Hall RG (2019). Utilizing the Patient Care Process to Minimize the Risk of Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019;8(6)
- Selby NM, Fluck RJ, Kolhe NV, Taal MW (2016). International criteria for acute kidney injury: advantages and remaining challenges. *Plos Med.* 2016;13(9):e1002122.
- Seller – Perez, Mas – Font S, Perez – Calvo C et al. (2016). Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Med Intensiva* 2016;40(6):374-382
- Seller-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Maynar-Moliner J, et al. (2013). Estimating kidney function in the critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:721810
- Singbartl K and Kellum JA (2012). AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification and outcomes. *Kidney International* 2012;81:819-825

- Singer E, Elger A, Elitok S, et al. (2011). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney International*. 2011;80:405-414.
- Singh S, Patra AK, Patel B, et al. (2016). Acute renal failure in the ICU setting: a prospective observational study. *Med J Armed Forces India*. 2016;72(3):236-41
- Solomon R, Werner C, Mann D, et al. (1994). Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med*. 1994;331:1416–20
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS (2006). Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473-83.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. (2013). World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8:1482-1493.
- Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA (2002). Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002;62:1539-49
- Swärd K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE (2005). Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med*. 2005;31:79–85.
- Teixeira C, Garzotto F, Piccini P, et al. (2013). NEFROlogia e Cura INTensiva (NEFROINT) investigators. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R14.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996). Acute renal failure. *The New England Journal of Medicine* 1996;334:1448-1460
- Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, et al. (2015). The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015;87:62-73
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al. (2016). The impact of fluid balance on diagnosis, staging, and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol*. 2016;29(2):221-7

- Tidman M, Sjöström P, Jones I (2008). A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:154-60
- Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, et al. (2020) Effect of no pre hydration vs sodium bicarbonate pre hydration prior to contrast-enhanced computed tomography in the prevention of postcontrast acute kidney injury in adults with chronic kidney disease: the kompas randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180(4):533–541
- Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, et al. (2021). The monitoring of vancomycin: a systematic review and metaanalyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):153
- Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, et al. (2018). Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med* 2018;46(6):949–957
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. (2006). An assessment of the rifle criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1913-7.
- Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. (2004). Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med*. 2004;32:1669–77.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813–818.
- Vaara ST, Ostermann M, Bitker L, et al. (2021). Restrictive fluid management versus usual care in acute kidney injury (REVERSE-AKI): a pilot randomized controlled feasibility trial. *Intensive Care Med*. 2021
- Valente C, Soares M, Rocha E, et al. (2013). The evaluation of sequential platelet counts has prognostic value for acute kidney injury patients requiring dialysis in the intensive care setting. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(6):803-8.
- Villa P, Jiménez M, Soriano MC, et al. (2005). Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. 2005;9:R139-43.
- Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. (2006). Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006;368:379–85.

- Waikar SS, Bonventre JV (2009). Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:672-9.
- Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, et al. (2014). The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study*. *Crit Care Med*. 2014;42:868–77.
- Wang N, Jiang L, Zhu B, et al. (2015). Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564–2575
- Wiersema R, Jukarainen S, Vaara ST, et al. (2020). Two subphenotypes of septic acute kidney injury are associated with different 90-day mortality and renal recovery. *Critical care (London, England)* 2020;24(1):150
- Wong BT, Chan MJ, Glassford NJ, et al. (2015). Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *J Crit Care* 2015;30(5):975–981
- Wu VC, Huang TM, Lai CF, et al. (2011). Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int*. 2011;80:1222–30.
- Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, et al. (2017). Unique transcriptional programs identify subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1729–1740
- Yared A, Kon V, Ichikawa I (1985). Mechanism of preservation of glomerular perfusion and filtration during acute extracellular fluid volume depletion: Importance of intrarenal vasopressin-prostaglandin interaction for protecting kidneys from constrictor action of vasopressin. *Journal of Clinical Investigation* 1985;75:1477-1487
- Yokota LG, Sampaio BM, Rocha E, et al. (2017). Acute kidney injury in elderly intensive care patients from a developing country: clinical features and outcome. *Int Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:27-33.
- Yoshioka K, Matsue Y, Okumura T, et al. (2020). Impact of brain natriuretic peptide reduction on the worsening renal function in patients with acute heart failure. *PLoS ONE* 15(6):e0235493

- Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LC, et al. (2016). Lactated ringer is associated with reduced mortality and less acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Med.* 2016;44(12):2163-70.
- Zaragoza JJ and Renteria FJ (2017). Acute kidney injury in the intensive care unit. Licensee IntechOpen, 2017
- Zaragoza JJ, Villa G, Garzotto F, et al. (2015). Initiation of renal replacement therapy in the intensive care unit in Vicenza (IRRIV) score. *Blood Purification.* 2015;39:246-257
- Zhang L, Yang J, Eastwood GM, et al. (2015). Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:322–30
- Zhao XJ, Zhu FX, Li S, et al. (2017). Acute kidney injury is an independent risk factor for myocardial injury after noncardiac surgery in critical patients. *J Crit Care.* 2017;39:225-31.
- Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. (2016). A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(1):125-32.