



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ**  
**ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης**  
**στην Οξεία Νεφρική Βλάβη**

Όνοματεπώνυμο Συγγραφέα : Βάσο Εριόνα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE**  
**FACULTY OF MEDICINE**



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

**MASTER THESIS**

**TITLE: Renal replacement therapy  
in Acute Kidney Injury**

**Author's Name : Vaso Eriona**

Examination committee:

- Eleutheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, University of Thessaly
- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2023

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

## Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-End stage kidney disease
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network)
eGFR	Estimated Glomerular filtration rate
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
ΜΕΘ	Μονάδες Εντατικής Θεραπείας
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ACEi/ARBs	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers
ADH	Antidiuretic Hormone
IGFBP-7	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 7
TIMP-2	Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-2
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
NAG-L	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
FAB	Fatty acid binding protein
CAVH	Continuous Arteriovenous Haemofiltration
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVVH	Continuous Veno-Venous Hemofiltration
CVVHD	Continuous Veno-Venous Hemodialysis
CVVHDF	Continuous Venovenous Hemodiafiltration
HF	Hemofiltration
HD	Hemodialysis
HDF	Haemodiafiltration
SCUF	Slow Continuous Ultrafiltration
PRRT	Prolonged Renal Replacement Therapy
SLEDD	Sustained Low-Efficiency Daily Dialysis
FF%	Filtration fraction %
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia
LMWHs	Low-Molecular-Weight Heparins
EMR	Electronic Health Record

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	1
Abstract .....	2
Εισαγωγή .....	3
ΜΕΡΟΣ 1 <sup>ο</sup>	
Η ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ.....	4
1. Ιστορική αναδρομή .....	4
2. Ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης .....	6
2.1. Η ταξινόμηση RIFLE.....	6
2.2. Η ταξινόμηση AKIN.....	6
2.3. Η ταξινόμηση KDIGO .....	7
3. Επιδημιολογία της νόσου.....	9
4. Αιτιολογία – παράγοντες κινδύνου .....	11
5. Παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης .....	16
6. Κλινική εικόνα.....	19
7. Διάγνωση .....	21
8. Διαχείριση-θεραπεία .....	23
8.1. Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών .....	23
8.2. Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα .....	24
8.3. Νεφροτοξικά φάρμακα .....	25
9. Πρόληψη .....	28
10. Πρόγνωση .....	30
ΜΕΡΟΣ 2 <sup>ο</sup>	
Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ.....	31
1. Η ιστορία της θεραπείας της νεφρικής υποκατάστασης .....	31
2. Βασικές αρχές της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.....	34
3. Μέθοδοι θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης .....	36
3.1. Ταξινόμηση των μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης .....	36
3.2. Περιτοναϊκή κάθαρση .....	38
3.3. Διαλείπουσα αιμοκάθαρση (IHD - Intermittent hemodialysis) .....	39
3.4. Θεραπείες συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT- Continuous Renal Replacement Therapy).....	41

3.4.1. Η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH - Continuous Venovenous Hemofiltration) .....	41
3.4.2. Η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD - Continuous Venovenous Hemodialysis) .....	42
3.4.3. Η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF - Continuous Venovenous Hemodiafiltration).....	43
3.4.4. Η αργή συνεχής υπερδιήθηση (SCUF - Slow Continuous Ultrafiltration).....	44
3.5. Παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (PIRRT- Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy) .....	44
4. Κλινικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης .....	46
4.1. Ενδείξεις και αντενδείξεις .....	46
4.2. Χρόνος έναρξης της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης .....	47
4.3. Διακοπή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης .....	49
5. Τεχνικές προϋποθέσεις για την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.....	50
5.1. Φλεβική πρόσβαση .....	50
5.2. Το σύστημα παρακολούθησης .....	51
5.3. Το φίλτρο .....	52
5.4. Οι μεμβράνες .....	52
5.5. Η αντιπηκτική αγωγή .....	53
5.6. Το διάλυμα πλήρωσης του φλεβικού καθετήρα .....	54
6. Επιπλοκές της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης .....	55
6.1. Υποτασικά επεισόδια .....	55
6.2. Υποθερμία .....	56
6.3. Ηλεκτρολύτες διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας .....	56
7. Το περιβάλλον εφαρμογής της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης .....	58
8. Μελλοντικές εξελίξεις .....	60
Συμπεράσματα .....	62
Βιβλιογραφία .....	63
Περιεχόμενα πινάκων .....	74
Περιεχόμενα εικόνων.....	75



## Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη ορίζεται από μια ξαφνική απώλεια της απεκκριτικής νεφρικής λειτουργίας. Αυτή η παθολογική οντότητα περιλαμβάνεται σε μια ομάδα διαταραχών, που συνοψίζονται ως οξείες νεφρικές παθήσεις και διαταραχές, στις οποίες η αργή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή η επίμονη νεφρική δυσλειτουργία σχετίζεται με μη αναστρέψιμη απώλεια των νεφρικών κυττάρων και των νεφρώνων και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο ( ΧΝΝ). Η οξεία νεφρική βλάβη συνιστά ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Στις υποανάπτυκτες και στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι λοιμώξεις και το υπογκαιμικό σοκ είναι οι κυρίαρχες αιτίες της νόσου. Στις αναπτυγμένες χώρες η οξεία νεφρική βλάβη εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και σχετίζεται με σήψη, φάρμακα ή επεμβατικές διαδικασίες. Το μεγάλο φάσμα της οξείας νεφρικής βλάβης συνεπάγεται ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν τη ΧΝΝ και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Η διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης συνιστά μια πρόκληση, ιδιαίτερα στο περιβάλλον της εντατικής θεραπείας. Στη διαχείριση της νόσου περιλαμβάνονται ο έλεγχος του ενδαγγειακού όγκου, η διαχείριση των νεφροτοξικών φαρμάκων και η εφαρμογή μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης. Παρά τις προόδους στην κατανόηση και τη διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης, αρκετά ζητήματα σχετικά με τις μεθόδους νεφρικής υποκατάστασης παραμένουν προς επιστημονική διαβούλευση. Ειδικότερα, συζητούνται με το χρονοδιάγραμμα έναρξης και διακοπής της μεθόδου νεφρικής υποκατάστασης, η βέλτιστη δόση της, ο χρόνος εφαρμογής (διακοπτόμενη ή συνεχή), η μεθοδολογία (διαλείπουσα αιμοκάθαρση, συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση, συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση, συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση, αργή συνεχής υπερδιήθηση, παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης), ο τύπος των φίλτρων, η φλεβική πρόσβαση, η αντιπηκτική αγωγή και η αντιμετώπιση των επιπλοκών.

Λέξεις κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, μέθοδος νεφρικής υποκατάστασης, αιμοδιαδιήθηση, αιμοδιήθηση, αιμοκάθαρση.



## **Abstract**

Acute kidney injury is defined by a sudden loss of excretory renal function. This pathological entity is included in a group of disorders, summarized as acute kidney diseases and disorders, in which slow deterioration of renal function or persistent renal dysfunction is associated with irreversible loss of renal cells and nephrons and which can lead to chronic kidney disease (CKD). Acute kidney injury is a global problem. In underdeveloped and developing countries, infections and hypothermic shock are the predominant causes of disease. In developed countries, acute kidney injury occurs mainly in elderly hospitalized patients and is associated with sepsis, drugs or invasive procedures. The wide spectrum of acute kidney injury involves diverse pathophysiological mechanisms. Long-term consequences of acute kidney injury include CKD and cardiovascular morbidity. Management of acute kidney injury is a challenge, particularly in the intensive care setting. Disease management includes intravascular volume control, management of nephrotoxic drugs, and application of renal replacement therapy. Despite advances in the understanding and management of acute kidney injury, several issues regarding renal replacement methods remain for scientific consultation, in particular, they are discussed with the timing of starting and stopping the renal replacement method, its optimal dose, the time of application (intermittent or continuous), the methodology (Intermittent hemodialysis, Continuous Renal Replacement Therapy, Continuous Veno-Venous Hemofiltration, Continuous Venovenous Hemodialysis, Continuous Venovenous Hemodiafiltration, Slow Continuous Ultrafiltration, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy), the type of filters, venous access, anticoagulation and management of complications.

**Key words:** acute kidney injury, renal replacement method, hemodialysis, hemofiltration, hemodiafiltration.

## Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη θεωρείται μια εξαιρετικά περίπλοκη κλινική διαταραχή, με κύριο χαρακτηριστικό την ταχεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), όπως αποδεικνύεται από την αύξηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης ορού ή και την ολιγουρία. Η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί συχνή επιπλοκή μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών και ειδικότερα μεταξύ των βαρέως πασχόντων ασθενών. Τεκμηριωμένα σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, θνησιμότητα, αυξημένο κόστος νοσηλείας, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και μακροπρόθεσμες συνέπειες, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) και της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

Η ιστορία της νεφρικής υποκατάστασης χαρακτηρίζεται από σημαντικές τεχνολογικές προόδους, που συνδέονται με αλματώδεις βελτιώσεις στη γνώση των μηχανισμών και της κινητικής της εξωσωματικής απομάκρυνσης των διαλυμένων ουσιών, στο περιβάλλον της παθοφυσιολογίας της οξείας νεφρικής βλάβης. Αναμφίβολα ο σύγχρονος εξοπλισμός που χρησιμοποιείται ως θεραπεία της νεφρικής υποκατάστασης παρέχει τη μέγιστη ασφάλεια, σε συνδυασμό με την εξαιρετική απόδοση και την κλινική βελτίωση των ασθενών.

Η παρούσα εργασία επιχειρεί να παρουσιάσει τις τρέχουσες πρακτικές στις θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης για τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οξεία νεφρική βλάβη. Ειδικότερα παρουσιάζονται οι βασικές κλινικές πτυχές της οξείας νεφρικής βλάβης, σε σχέση με τον ορισμό, την αιτιολογία, την παθοφυσιολογία και τις πρακτικές πρόληψης και φαρμακευτικής διαχείρισης. Ακολουθεί η ανάλυση των μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης, όπως εφαρμόζονται στην ομάδα των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη. Αναλύονται διεξοδικότερα οι αρχές εφαρμογής της νεφρικής υποκατάστασης, οι μέθοδοι νεφρικής υποκατάστασης, τα εξειδικευμένα κλινικά πρότυπα, τα επιμέρους τεχνικά ζητήματα και οι προκαλούμενες επιπλοκές.

# ΜΕΡΟΣ 1<sup>ο</sup>

## Η ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

### 1. Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη περιγραφή της οξείας νεφρικής βλάβης έγινε το 1802 από τον William Heberden, ο οποίος περιέγραψε τη διαταραχή αυτή με τον όρο «ischuria renalis». Μέχρι τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, αναφέρθηκε μια λογική περιγραφή της κλινικής πορείας και της παθολογίας της νόσου και αναγνωρίστηκαν αρκετές από τις αιτίες της, αλλά η ταξινόμηση της παρέμενε αμφίβολη και μάλλον συγκεχυμένη. Αυτή ήταν η περίοδος επικράτησης των νευροεπιστημών, κατά την οποία ο νεφρός θεωρήθηκε ότι υπάγεται υπό τον έλεγχο του εγκεφάλου και κατά συνέπεια η νεφρική λειτουργία οριζόταν ως μια «εγκεφαλική λειτουργία» (Eknoyan, 2008).

Αργότερα στον 20<sup>ο</sup> αιώνα, η οξεία νεφρική βλάβη, που τότε ονομαζόταν «οξεία νόσος του Bright», περιγράφεται ως συνέπεια διαφόρων τοξικών παραγόντων, ή της εγκυμοσύνης, των εγκαυμάτων, των τραυμάτων ή επεμβάσεων στους νεφρούς. Κατά τον 1<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Πόλεμο το σύνδρομο ονομάστηκε πολεμική νεφρίτιδα και πλέον η βλάβη εξετάζεται υπό το πλαίσιο του μετατραυματικού σοκ, με το σκεπτικό ότι η μειωμένη αρτηριακή πίεση και η συνακόλουθη μειωμένη ροή αίματος στους νεφρούς ευθύνονται για τη μειωμένη έκκριση ούρων (Benison et al., 1991).

Στην περίοδο μεταξύ των 2 παγκοσμίων πολέμων μελετήθηκαν πολλές περιπτώσεις, ως αποτέλεσμα εργατικών ατυχημάτων στο νέο βιομηχανικό περιβάλλον της εποχής. Επιπλέον, οι παρατηρούμενες αλλαγές στη νεφρική λειτουργία άρχισαν να αναφέρονται σε περιπτώσεις σοβαρής διάρροιας, αντιδράσεων μετάγγισης και έκθεσης σε τοξίνες. Ενώ όλα περιγράφονται με ποικίλες λεπτομέρειες, δεν εκτιμήθηκαν ως ενιαία ασθένεια μέχρι τα χρόνια που ακολούθησαν τον 2<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Πόλεμο (Eknoyan, 2008).

Το σύνδρομο ξεχάστηκε μέχρι τον 2<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Πόλεμο, όταν οι Bywaters και Beall το 1941 δημοσίευσαν την κλασσική τους εργασία για το σύνδρομο καταπλάκωσης (Crash Syndrome). Πλέον χρησιμοποιείται ο όρος οξεία σωληναριακή νέκρωση για να περιγράψει αυτήν την κλινική οντότητα. Το 1951 ο Homer W. Smith παρουσιάζει

τον όρο οξεία νεφρική ανεπάρκεια, για να περιγράψει ένα κλινικό σύνδρομο και όχι ένα παθολογικό εύρημα (Makris & Spanou, 2016).

Η έννοια της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας επικράτησε για αρκετά χρόνια, με έμφαση στην οξεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως εκδηλώνεται με την ολιγουρία ή την ανουρία. Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον William MacNider το 1918 σε μια κατάσταση οξείας δηλητηρίασης από υδράργυρο, αλλά καθιερώθηκε οριστικά το 2004 όταν επαναπροσδιορίστηκε με τα ευρέως αποδεκτά συναινετικά κριτήρια γνωστά ως RIFLE (ακρωνύμιο Risk-Injury-Failure-Loss-End stage kidney disease) (Kellum & Ronco, 2011).

## **2.Ορισμός της οξείας νεφρικής βλάβης**

Παραδοσιακά, η οξεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία συνεπάγεται δομική βλάβη και δυσλειτουργία των νεφρών, περιγράφεται με τον όρο «οξεία νεφρική ανεπάρκεια». Ωστόσο, αυτή η μειωμένη νεφρική λειτουργία, αναφέρεται σε ένα μεγάλο φάσμα παθολογικών καταστάσεων, που κυμαίνονται από την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ως τον ασθενή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, που υποβάλλεται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, λόγω πλήρους απώλειας της νεφρικής λειτουργίας. Πλέον ο όρος «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» έχει αντικατασταθεί από τον όρο «οξεία νεφρική βλάβη» (Kulkarni et al., 2020).

### **2.1.Η ταξινόμηση RIFLE**

Η πρώτη προσπάθεια απόδοσης σύγχρονου ορισμού για την οξεία νεφρική βλάβη εντοπίζεται κατά το έτος 2004, όπου δημοσιεύθηκε η ταξινόμηση RIFLE, όπως προέκυψε από το Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Η ταξινόμηση RIFLE βασίζεται στο ακρωνύμιο Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-Stage Kidney Disease (RIFLE). Αυτή η ταξινόμηση ορίζει την οξεία νεφρική βλάβη με βάση τις διακυμάνσεις στην κρεατινίνη του ορού ή τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ή και την παραγωγή ούρων και προβλέπει τρία επίπεδα σοβαρότητας (κίνδυνος, τραυματισμός και ανεπάρκεια) και δύο εκβάσεις (απώλεια νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσο τελικού σταδίου) ως αποτέλεσμα της οξείας νεφρικής βλάβης (Bellomo et al., 2004).

Η ταξινόμηση RIFLE έχει χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης, για τη διαστρωμάτωση της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης και για την καθιέρωση της συσχέτισης μεταξύ της σοβαρότητας της οξείας νεφρικής βλάβης και της θνησιμότητας (Chertow et al., 2005).

### **2.2.Η ταξινόμηση AKIN**

Το 2007 προτάθηκε η ταξινόμηση AKIN (Acute Kidney Injury Network). Η ταξινόμηση AKIN βασίζεται στα επίπεδα της κρεατινίνης και δεν συνεκτικά τις πιθανές μεταβολές στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR). Απαιτεί τουλάχιστον δύο τιμές κρεατινίνης εντός περιόδου 48 ωρών, ορίζοντας έτσι την οξεία

νεφρική βλάβη ως αύξηση της κρεατινίνης τουλάχιστον κατά 0,3 mg/ dL ή την ποσοστιαία αύξηση της κρεατινίνης ίση ή μεγαλύτερη από 50%, ή την μείωση της παραγωγής των ούρων, μικρότερη από 0,5 mL/kg/h για περισσότερες από 6 ώρες. Η διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά την επίτευξη επαρκούς ενυδάτωσης του ασθενούς και τον αποκλεισμό της περίπτωσης απόφραξης των ούρων (Mehta et al., 2007).

### 2.3. Η ταξινόμηση KDIGO

Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση των μηχανισμών και της παθοφυσιολογίας της οξείας νεφρικής βλάβης έχει βελτιωθεί σημαντικά. Αυτό οδήγησε στην ανάγκη ενός περισσότερου τυποποιημένου και τεκμηριωμένου ορισμού και των αντίστοιχων διαγνωστικών κριτηρίων. Τα κριτήρια KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) το 2012, βασίζονται στον χρόνο ανάπτυξης της οξείας νεφρικής βλάβης και συνεκτιμούν την αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης ορού ή και την ποσότητα των παραγόμενων ούρων. Ο ισχύον ορισμός ορίζει την οξεία νεφρική βλάβη με τα εξής διαγνωστικά κριτήρια (πίνακας 1).

*Πίνακας 1. Σταδιοποίηση της οξείας νεφρικής βλάβης σύμφωνα με το Kidney Disease: Improving Global Outcomes classification (Khwaja, 2012).*

Στάδιο	Επίπεδα κρεατινίνης ορού	Παραγωγή ούρων
<b>1</b>	1,5–1,9 φορές υψηλότερη από την αρχική τιμή ή αύξηση $\geq 0,3$ mg/dl	<0,5 ml/kg/ώρα για 6–12 ώρες
<b>2</b>	2–2,9 φορές υψηλότερη από την αρχική τιμή	<0,5 ml/kg/ώρα για $\geq 12$ ώρες
<b>3</b>	3 φορές υψηλότερη από την αρχική τιμή ή αύξηση $\geq 4$ mg/dl ή έναρξη RRT	<0,3 ml/kg/ώρα για $\geq 24$ ώρες ή ανουρία για $\geq 12$ ώρες

Ωστόσο, παραμένει υπό εξέταση η αξιοπιστία και η ακρίβεια των παραπάνω κριτηρίων. Σημαντική κριτική δέχθηκε ο καθορισμός των ορίων αύξησης των επιπέδων κρεατινίνης ορού  $\geq 0,3$  mg/dl εντός 48 ωρών. Μια τέτοια αλλαγή θεωρήθηκε από πολλούς ως πολύ μικρή, που εντάσσεται στο πλαίσιο του εργαστηριακού σφάλματος. Επίσης μια άλλη μερίδα επικριτών θεωρούν εσφαλμένη αυτή την ταξινόμηση, καθώς τόσο στους υγιείς ασθενείς, όσο και στους ασθενείς με ΧΝΝ με αρχικά επίπεδα κρεατινίνης ορού  $\geq 1,5$  mg/dl, οι προτεινόμενες διακυμάνσεις αντιπροσωπεύουν φυσιολογικές ημερήσιες τιμές (Kellum, 2015). Ακόμα πρέπει να σημειωθεί ότι το επίπεδο κρεατινίνης ορού είναι ένας λειτουργικός δείκτης και η άνοδός του δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητα νεφρική βλάβη. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα παροδικών αυξήσεων της κρεατινίνης ορού, όπως σε ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία, με ηπατονεφρικό ή με καρδιονεφρικό σύνδρομο. Σε ορισμένες από αυτές τις κλινικές καταστάσεις, ο νεφρός δεν τραυματίζεται και η απόκρισή του στον μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο είναι ομοιοστατική, επομένως, απολύτως φυσιολογική και μπορεί να είναι σωτήρια (Deepak et al., 2017).

Επίσης το κριτήριο της διούρησης, έχει εγείρει μια σειρά από αμφιβολίες. Η παραγωγή ούρων μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί, αλλά μπορεί να αλλάξει σημαντικά με τη χρήση διουρητικών, χορήγησης μεγάλων όγκων υγρών ενδοφλεβίως και αναλόγως της αιμοδυναμικής κατάστασης. Επομένως, μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά ψευδώς θετικών διαγνωστικών αποτελεσμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σημαντικές χειρουργικές επεμβάσεις, εμφανίζουν ολιγουρία ως φυσιολογική απάντηση στο στρες που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση, χωρίς να έχουν αναπτύξει απαραίτητα οξεία νεφρική βλάβη (Matuszkiewicz-Rowińska & Małyszko, 2020).

### 3.Επιδημιολογία της νόσου

Τα σχετικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το παγκόσμιο βάρος της θνησιμότητας που σχετίζεται με την οξεία νεφρική βλάβη, υπερβαίνει κατά πολύ αυτό του καρκίνου του μαστού, της καρδιακής ανεπάρκειας ή του διαβήτη, με τη θνησιμότητα να παραμένει υψηλή τα τελευταία 50 χρόνια (Lewington et al., 2013).

Τα δεδομένα για την εκτίμηση της επίπτωσης της οξείας νεφρικής βλάβης παρουσιάζονται συγκεχυμένα, ανάλογα με το περιβάλλον και τους πληθυσμούς που εξετάζονται στις διάφορες μελέτες. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικά με την παγκόσμια επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων 154 μελετών, η αναφερόμενη συχνότητα υπολογίστηκε στο 21% για τον ενήλικο πληθυσμό και στο 33,7% στο πληθυσμό των παιδιών (Susantitaphong et al., 2013).

Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί ενδονοσοκομειακή διαταραχή, ενώ στις χώρες χαμηλού εισοδήματος απαντάται ως διαταραχή εντός της κοινότητας. Αυτά τα πρότυπα ισχύουν τόσο για ενήλικες όσο και για παιδιά παγκοσμίως. Επιπλέον η οξεία νεφρική βλάβη εντοπίζεται κυρίως σε ασθενείς που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς στο πλαίσιο πολυοργανικής ανεπάρκειας, με υψηλή θνησιμότητα (Hoste et al., 2018).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση ηλικία των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη υπολογίζεται κατά μέσο όρο στα 60 έτη, αλλά αυτό το όριο μειώνεται στα 50 έτη στις υποανάπτυκτες χώρες (Mehta et al., 2016). Ανεξάρτητα από την κοινωνικοοικονομική κατάσταση της περιοχής, το 60% των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη είναι άνδρες, το οποίο μπορεί να σχετίζεται, είτε με την περιορισμένη πρόσβαση των γυναικών στην υγειονομική περίθαλψη, είτε με κινδύνους που σχετίζονται ειδικά με τον ανδρικό πληθυσμό (Bairey Merz et al., 2019).

Η χειρουργική επέμβαση είναι μια άλλη σημαντική αιτία οξείας νεφρικής βλάβης που αντιπροσωπεύει έως και το 40% των περιπτώσεων ενδονοσοκομειακής εκδήλωσης της νόσου. Ενδεικτικά τα υψηλότερα ποσοστά αυτής της βλάβης εντοπίζονται μετά από καρδιοχειρουργικές (18,7%), χειρουργικές (13,2%) και θωρακοχειρουργικές (12,0%)



επεμβάσεις, αντιπροσωπεύοντας την επίδραση των χειρουργικών ρυθμίσεων στη μεταβλητότητα επίπτωσης (Gameiro et al., 2018).

Η οξεία νεφρική βλάβη εντοπίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με προδιαθεσικούς παράγοντες, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό συννοσηρότητας και μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σοβαρή νόσο. Η σηψαιμία είναι η κύρια αιτία οξείας νεφρικής βλάβης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αντιπροσωπεύοντας το 50% των περιπτώσεων. Ειδικά στον πληθυσμό των ηλικιωμένων, μια σειρά από παράγοντες προδιαθέσουν στην εκδήλωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Μεταξύ αυτών, οι πιο επισημασμένες είναι η ηλικία, η σήψη, η χειρουργική επέμβαση, η παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και η παρουσία συννοσηροτήτων όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιακές παθήσεις, η χρόνια νεφρική νόσος και οι ηπατικές παθήσεις (Yokota et al., 2018).

## 4.Αιτιολογία – παράγοντες κινδύνου

Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να οφείλεται σε μια σειρά από αιτίες, που γενικά σχετίζονται με τη μειωμένη αιμάτωση των νεφρών, με παρεγχυματικές νεφρικές παθήσεις, με την οξεία σωληναριακή νέκρωση και με την απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος (Thongprayoon et al., 2020).

Στη σχετική βιβλιογραφία αναφέρεται η κλασική ταξινόμηση της αιτιολογίας σε τρεις κύριες κατηγορίες: προνεφρική, εγγενής ή νεφρική και μετανεφρική αιτιολογία. Η προνεφρική αιτιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης οφείλεται σε οποιαδήποτε αιτία μειωμένης ροής αίματος στους νεφρούς. Αυτό εντάσσεται στο πλαίσιο της συστηματικής υποαιμάτωσης, που προκύπτει από υποογκαιμία ή υπόταση, ή της εκλεκτικής υποαιμάτωσης στους νεφρούς, όπως αυτή προκύπτει από στενωτικά φαινόμενα της νεφρικής αρτηρίας και της αορτής. Ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις η σωληναριακή και σπειραματική λειτουργία τείνει να παραμένει φυσιολογική (Yokota et al., 2018). Ειδικότερα, οι συνήθεις μηχανισμοί οξείας νεφρικής βλάβης, ως αποτέλεσμα προνεφρικής αιτιολογίας περιγράφονται από:

- **Την υποογκαιμία**, ως αποτέλεσμα αιμορραγίας, σοβαρών εγκαυμάτων και σημαντικής απώλειας γαστρεντερικών υγρών, όπως σε περιπτώσεις διάρροιας, έμετου, ή υψηλής απόδοσης μιας στομίας.
- **Την υπόταση από τη μειωμένη καρδιακή παροχή**, ως αποτέλεσμα καρδιογενούς σοκ, μαζικής πνευμονικής εμβολής, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.
- **Την υπόταση από συστηματική αγγειοδιαστολή**, ως αποτέλεσμα σηπτικού σοκ, αναφυλαξίας, χορήγησης αναισθησίας, ή ηπατονεφρικού συνδρόμου.
- **Τη νεφρική αγγειοσύσπαση**, από τη δράση ΜΣΑΦ (μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων), σκιαγραφικών, αμφοτερικίνης Β, αναστολέων της καλσινευρίνης, ή ως αποτέλεσμα ηπατονεφρικού συνδρόμου.
- **Τη σπειραματική απαγωγική αρτηριακή αγγειοδιαστολή**, από τη δράση αναστολέων α-MEA (αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) (Moresco et al., 2018).

Η νεφρική βλάβη, που αναφέρεται ως «εγγενής» ή «δομική», προκαλείται από δυσλειτουργία του ίδιου του νεφρού και μπορεί να εμφανιστεί σε πολλές διαφορετικές νεφρικές δομές, όπως αγγειακή (αγγειίτιδα ή αγγειακή απόφραξη), σπειραματική

(σπειραματονεφρίτιδα), σωληναριακή (οξεία σωληναριακή νέκρωση) και διάμεση (διηθήσεις, όγκοι και οξεία διάμεση νεφρίτιδα) (Rosner et al., 2017). Οι συνήθεις μηχανισμοί οξείας νεφρικής βλάβης, ως αποτέλεσμα «εγγενούς» αιτιολογίας είναι οι εξής:

- **Οξεία σωληναριακή νέκρωση**, ως αποτέλεσμα της ισχαιμία από παρατεταμένη προνεφρική βλάβη, ή φαρμάκων όπως αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, αμφοτερικίνη Β, πενταμιδίνη, ή της ραβδομύλωσης, ή της ενδαγγειακής αιμόλυσης.
- **Οξεία διάμεση νεφρίτιδα**, ως αποτέλεσμα φαρμακευτικής δράσης από αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης, πενικιλίνες, ΜΣΑΦ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ή από λοιμογόνους παράγοντες, ή αυτοάνοσες καταστάσεις.
- **Σπειραματονεφρίτιδες**, ως αντισπειραματική νόσο της βασικής μεμβράνης, ασθένειες που προκαλούνται από ανοσοσύμπλεγμα όπως ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, η μετα-λοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα, η κρουσφαιριναιμία, η νεφροπάθεια IgA, η πορφύρα Henoch-Schonlein.
- **Ενδοσωληνιακή απόφραξη**, που αναφέρεται στη μονοκλωνική γαμμαπάθεια, που παρατηρείται στο πολλαπλό μυέλωμα, στο σύνδρομο λύσης όγκου και από τοξίνες όπως η αιθυλενογλυκόλη (Goyal et al., 2022).

Η μετανεφρική βλάβη, που ονομάζεται επίσης «αποφρακτική», είναι δευτερογενής, σε απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος. Μια σειρά από αποφρακτικά φαινόμενα, ενδέχεται να προκαλέσουν συμφόρηση του συστήματος διήθησης, που οδηγεί σε μετατόπιση των κινητήριων δυνάμεων της διήθησης. Τα πιο συνηθισμένα αίτια είναι οι λίθοι του νεφρού ή του ουρητήρα, οι όγκοι, οι θρόμβοι αίματος ή οποιαδήποτε απόφραξη της ουρήθρας. Αυτές οι αιτίες δεν ενοχοποιούνται συχνά για οξεία νεφρική βλάβη (Hsu & Siew, 2017).

Σε επίπεδο νοσολογίας, οι διαβητικοί με αρχόμενη χρόνια νεφρική νόσο, αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό των ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης. Άλλοι νοσολογικοί παράγοντες που θεωρούνται επιβαρυντικοί για τη νεφρική λειτουργία και ενδεχομένως για την οξεία νεφρική βλάβη, περιλαμβάνουν: τη μεγαλύτερη ηλικία, το ιστορικό υπέρτασης, το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερικής αγγειακής νόσου, σήψης, χρήσης

νεφροτοξικών φαρμάκων, χρήσης αγγειοσυσπαστικών/ινότροπων φαρμάκων, χειρουργικής επέμβασης υψηλού κινδύνου, επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, αιμοδυναμικής αστάθειας, χρήσης ενδοαορτικής αντλίας ή αναιμίας που απαιτεί μετάγγιση αίματος (Cheungprasitporn et al., 2016).

Πίνακας 2. Αιτίες οξείας νεφρικής βλάβης (Makris & Spanou, 2016)

Αίτια	Διαταραχές	Πιθανά αίτια
<b>Προνεφρικά αίτια</b>	Υποογκαιμία	Προνεφρική Αιμορραγία Μείωση όγκου Απώλεια νεφρικού υγρού (υπερδιούρηση) Απώλεια υγρών στο τρίτο χώρο (εγκαύματα, περιτονίτιδα, μυϊκό τραύμα)
	Διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου Μαζική πνευμονική εμβολή
	Συστηματική αγγειοδιαστολή	Αντιυπερτασικά φάρμακα Gram αρνητική βακτηριαιμία Κίρρωση Αναφυλαξία
	Αυξημένη αγγειακή αντίσταση	Αναισθησία Χειρουργική επέμβαση Ηπατονεφρικό σύνδρομο ΜΣΑΦ φάρμακα Φάρμακα που προκαλούν νεφρική αγγειοσύσπαση (δηλαδή κυκλοσπορίνη)
<b>Εγγενείς αίτια</b>	Σωληναριακά αίτια	Νεφρική ισχαιμία (σοκ, επιπλοκές χειρουργικής επέμβασης, αιμορραγία, τραύμα, βακτηριαιμία, παγκρεατίτιδα, εγκυμοσύνη) Νεφροτοξικά φάρμακα (αντιβιοτικά, αντινεοπλασματικά φάρμακα, σκιαγραφικά μέσα, οργανικοί διαλύτες,

		αναισθητικά φάρμακα, βαρέα μέταλλα) Ενδογενείς τοξίνες (μυοσφαιρίνη, αιμοσφαιρίνη, ουρικό οξύ)
	Σπειραματικά αίτια	Οξεία μετα-λοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα Νεφρίτιδα λύκου Σπειραματονεφρίτιδα IgA Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα Σύνδρομο Goodpasture Νόσος Wegener
	Βλάβες του διάμεσου νεφρικού ιστού	Λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενής) Φάρμακα (αντιβιοτικά, διουρητικά, ΜΣΑΦ)
	Αγγειακά αίτια	Βλάβες μεγάλων αγγείων (αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, αμφοτερόπλευρη θρόμβωση νεφρικής φλέβας) Βλάβες μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, κακοήθης υπέρταση, αθηροσκληρωτική ή θρομβωτική εμβολή, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)
<b>Μετανεφρικά αίτια</b>	Εξωνεφρική απόφραξη	Υπερτροφία προστάτη Ακατάλληλα τοποθετημένος καθετήρας Καρκίνος ουροδόχου κύστης, προστάτη ή τραχήλου της μήτρας Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
	Ενδονεφρική απόφραξη	Νεφρολιθίαση Θρόμβοι αίματος Θηλώδης νέκρωση

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς τεκμηριωμένα εντάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης. Όλοι οι ασθενείς, τόσο κατά την εισαγωγή τους, όσο και κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο, θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης.

Ειδικά οι ασθενείς με τα παρακάτω χαρακτηριστικά πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά, καθώς θεωρούνται υψηλού κινδύνου:

- Ηλικία άνω των 65 ετών
- Υπάρχουσα ΧΝΝ (eGFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ), ιστορικό επεισοδίου οξείας νεφρικής βλάβης
- Συνοσηρότητες (Καρδιακή/Ηπατική ανεπάρκεια, Σακχαρώδης Διαβήτης)
- Χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων (Διουρητικά, ACEi/ARBs-angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers , ΜΣΑΦ)
- Διάγνωση σήψης
- Υποογκαιμία / Υπόταση / Ολιγουρία (< 0,5 mL/kg/ώρα)
- Συμπτώματα ή ιστορικό ή κατάσταση που αναφέρεται στην απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος
- Χρήση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων την προηγούμενη εβδομάδα (Harty, 2014).

## 5. Παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης

Οι νεφροί έχουν το έργο να διατηρούν την ομοιόσταση των σωματικών υγρών, των ηλεκτρολυτών, της οσμωτικότητας και της οξεοβασικής ισορροπίας, να απομακρύνουν τα μεταβολικά απόβλητα και να εκκρίνουν ορμόνες και βιοενεργά μόρια (Denic et al., 2017).

Οι νεφροί αποτελούνται από τους νεφρώνες, που ορίζονται ως οι λειτουργικές μονάδες των νεφρών. Οι νεφρώνες αποτελούνται από ένα σπειραματικό τμήμα που φιλτράρει το επαγόμενο αίμα και ένα ενιαίο σωληνάριο, που επανααρροφά συγκεκριμένα μόρια και εκκρίνει τα απόβλητα του μεταβολισμού, παράγοντας την ημερήσια ποσότητα ούρων. Ο αριθμός των νεφρώνων καθορίζεται κατά τη γέννηση και μειώνεται με την ηλικία ξεκινώντας από την ηλικία των 25 ετών περίπου. Καθώς η μεταβολική δραστηριότητα μειώνεται επίσης με την ηλικία, τα υγιή άτομα στην ηλικία των 70 ετών βασίζονται στο ήμισυ του αρχικού αριθμού των νεφρώνων. Ωστόσο, η χαμηλή παροχή νεφρώνων κατά τη γέννηση ή οποιαδήποτε απώλεια νεφρώνων, κατά τη διάρκεια της ζωής, πέρα από αυτή της φυσιολογικής γήρανσης, μειώνει τη διάρκεια ζωής των νεφρών. Ως εκ τούτου, ο ηλικιωμένος πληθυσμός είναι ευάλωτος σε κάθε μεταβολή που μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, με αποτέλεσμα την οξεία νεφρική βλάβη ή την χρόνια νεφρική νόσο (Denic et al., 2017a).

Η παθογένεια της οξείας νεφρικής βλάβης είναι αρκετά σύνθετη, αφού καθορίζεται από πολλαπλές αιτιολογίες και από διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου. Σε αυτή τη διεργασία συμμετέχουν συνδιαστικά αγγειακοί, σωληναριακοί και φλεγμονώδεις μηχανισμοί (Griffin et al., 2019).

Η ήπια οξεία νεφρική βλάβη, που ορίζεται από μια παροδική μείωση της παραγωγής των ούρων ή της απεκκριτικής λειτουργίας, συνεπάγεται καθόλου ή ελάχιστη νέκρωση ή απώλεια των νεφρώνων. Ο αριθμός των νεφρώνων παραμένει αμετάβλητος και δεν απαιτούνται επίμονες προσαρμοστικές κυτταρικές αποκρίσεις. Μακροπρόθεσμα, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου θεωρείται αυξημένος, γεγονός που επίσης εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης (Kellum et al., 2021).

Αν η οξεία νεφρική βλάβη εμπλέκεται με νέκρωση των νεφρικών κυττάρων ή των νεφρικών σωληναρίων, τα προσβεβλημένα κύτταρα χάνονται κατά τη φάση της οξείας φλεγμονής. Οι νεφρώνες στους οποίους τα τραυματισμένα τμήματα δεν αναρρώνουν υφίστανται ατροφία και αντικαθίστανται από ινώδη ιστό, που σταθεροποιεί τη δομική ακεραιότητα των υπολειπόμενων νεφρώνων. Η προκύπτουσα υπερδιήθηση απαιτεί αύξηση της λειτουργικής ικανότητας των υπολειπόμενων νεφρώνων, που επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης των διαστάσεών τους. Ανάλογα με τον αριθμό των υπολειπόμενων νεφρώνων, την ικανότητά τους για προσαρμογή (εφεδρείες), το φορτίο διήθησης (εξαρτάται από το σωματικό βάρος, την πρόσληψη υγρών, τη διατροφή) και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, μπορεί η νεφρική λειτουργία να επανέλθει στο αρχικό στάδιο. Ωστόσο, αυτή η κατάσταση πληροί τις προϋποθέσεις ήδη ως χρόνια νεφρική νόσος, ακόμη και αν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης επιστρέψει στην αρχική τιμή (Kellum et al., 2021).

Η νεφρική ισχαιμία παραμένει ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην οξεία νεφρική βλάβη. Σε αυτή τη βλάβη εμπλέκονται μια σειρά από μηχανισμοί, όπως η παραγωγή ριζών ελεύθερων, οι κυτοκίνες και διάφορα ένζυμα. Κοινή διαπίστωση είναι ότι η μειωμένη νεφρική αιμάτωση από οποιαδήποτε αιτία οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενώ η νεφρική ισχαιμία και οι ασθένειες του σπειράματος ή των σωληναρίων μπορεί να ευθύνονται για την εγγενή νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική αιμάτωση αυτορυθμίζεται εξαιρετικά καλά από τα προσαγωγά και απαγωγά αρτηρίδια, που διατηρούν σταθερή ροή αίματος εντός ενός εύρους μέσης αρτηριακής πίεσης. Σε αυτή τη φάση, ο μηχανισμός σωληναριακής ανάδρασης μέσω της πυκνής κηλίδας, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η μυογονική δραστηριότητα των προσαγωγών αρτηριδίων αποτελούν τη βάση των μηχανισμών αυτορρύθμισης της νεφρικής ροής αίματος (Carlstrom et al., 2015).

Ως απόκριση στην υπόταση, για να διατηρηθεί η σπειραματική διήθηση, προκύπτει (1) η προσαγωγική αρτηριακή αγγειοδιαστολή από την έκκριση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως οι προσταγλανδίνες και το μονοξείδιο του αζώτου και (2) η διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Κατά τη διάρκεια της υπέρτασης, η αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριών οφείλεται σε διάφορους μεσολαβητές όπως η ενδοθηλίνη-1, η αγγειοτενσίνη II, η θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, η προσταγλανδίνη H<sub>2</sub>, τα λευκοτριένια, η αδενοσίνη και η διέγερση του συμπαθητικού



νευρικού συστήματος. Ο κίνδυνος οξείας νεφρικής βλάβης αυξάνεται όταν αυτοί οι αυτορυθμιστικοί μηχανισμοί αναστέλλονται από οποιονδήποτε μηχανισμό, όπως η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Bonventre & Yang, 2011).

Στη νοσολογική οντότητα της σήψης, ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της οξείας νεφρικής βλάβης είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Η μακροαγγειακή και μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η ανοσολογική και αυτόνομη δυσρύθμιση και η μη φυσιολογική κυτταρική απόκριση αποτελούν εικαζόμενους μηχανισμούς, που εμπλέκονται στην οξεία νεφρική βλάβη. Στη διεργασία της σήψης, η αύξηση των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυτοκινών και η αυξημένη δραστηριότητα των λευκοκυττάρων, οδηγούν στο σχηματισμό τριχοειδικών μικροθρόμβων. Αυτές οι συνθήκες, σε συνδυασμό με την ανακατανομή της ενδονεφρικής αιμάτωσης, λόγω αλλοιώσεων των αγγείων, τη φλεγμονή των νεφρών και το οίδημα, έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της τριχοειδικής ροής του αίματος και της παροχής οξυγόνου και αύξηση των φλεβικών πιέσεων εξόδου. Συνέπεια των παραπάνω είναι η ενδοθηλιακή βλάβη, η οποία οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και επιδείνωση του διάμεσου οιδήματος (Bellomo et al., 2017).

## 6.Κλινική εικόνα

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι συνήθως μια σιωπηλή κατάσταση. Εκτός από την απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος, δεν προκαλεί πόνο ή κάποιο ειδικό σημείο ή σύμπτωμα. Σε κλινικό επίπεδο οι ασθενείς εκδηλώνουν μια οξεία επιδείνωση της υγείας τους, συνήθως ως αποτέλεσμα της σήψης ή εκτίθενται σε καταστάσεις, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της οξείας νεφρικής βλάβης, όπως μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση (Bihorac, 2015).

Τα κλινικά συμπτώματα της οξείας νεφρικής βλάβης εξαρτώνται από την έκταση της νεφρικής λειτουργικής βλάβης. Κατά τα αρχικά στάδια οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αναφέρονται μόνο σε εργαστηριακό επίπεδο, με τις διαταραχές της ουρίας και της κρεατινίνης στις εξετάσεις αίματος και σε ορισμένες περιπτώσεις ολιγουρία (Makris & Spanou, 2016).

Σε πιο σοβαρά στάδια μπορεί να γίνουν εμφανείς άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως ναυτία, έμετος, αιμορραγία, δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, μειωμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, κνησμός, δύσπνοια, οίδημα, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα, τρόμος, διέγερση, επιληπτικές κρίσεις και κόμα. Αυτά τα συμπτώματα εκδηλώνονται ως συνέπεια της υπερφόρτωσης όγκου, της υπερκαλιαιμίας, της μεταβολικής οξέωσης και της συσσώρευσης των ουραιμικών τοξινών, που προκαλούνται από τη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (Bouchard et al., 2009).

Η μετανεφρική οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να παρουσιαστεί με πόνο στη μέση, δυσκολία στην ούρηση και αιματουρία (Quintavalle et al., 2013). Η αναγνώριση ασθενών που παρουσιάζουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η προχωρημένη ηλικία, ο διαβήτης, η υπέρταση ή η αγγειακή νόσος, είναι ουσιαστικής σημασίας για την αξιολόγηση ασθενών με υποψία οξείας νεφρικής βλάβης (McMahon & Koynier, 2016).

Σε άλλες περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία άγνωστης διάρκειας και ο κλινικός ιατρός πρέπει να αποφασίσει αν πρόκειται για οξεία νεφρική βλάβη ή χρόνια νεφρική νόσο ή και τα δυο. Σε αυτή την περίπτωση απαιτείται η τεκμηρίωση της νεφρικής λειτουργίας, μέσα από το ιατρικό

ιστορικό, από τη χρήση των απεικονιστικών μεθόδων, από την εμφάνιση λευκωματουρίας και την εκτίμηση της κρεατινίνης ορού από πιθανές μετρήσεις κατά το παρελθόν (De Rosa et al., 2016).

## 7. Διάγνωση

Ο σύγχρονος ορισμός βασίζεται σε δυο παραμέτρους, στην κρεατινίνη ορού και στον όγκο των παραγόμενων ούρων. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι δείκτες αυτοί παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς. Ειδικότερα η κρεατινίνη είναι ένας ευαίσθητος δείκτης, που επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, οι διατροφικές συνήθειες, η μυϊκή μάζα, η λήψη υγρών, η νεφρική λειτουργία και η λήψη φαρμάκων. Έτσι, η κρεατινίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ακριβούς εκτίμησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR- Glomerular Filtration Rate) (Moledina & Parikh, 2018).

Επιπλέον ο ρόλος της κρεατινίνης ως δείκτης της νεφρικής λειτουργίας περιορίζεται από το γεγονός ότι ο χρόνος ημιζώης αυξάνεται από 4 ώρες έως 24-72 ώρες, εάν μειωθεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Ως εκ τούτου, η αύξηση στα επίπεδα του ορού μπορεί να διαρκέσει 24-36 ώρες μετά την οριστική νεφρική βλάβη. Επιπλέον, η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης μπορεί να μην αντανακλάται επαρκώς από την κρεατινίνη ορού σε ασθενείς με σήψη, ηπατική νόσο ή μυϊκή καταστροφή (Schetz et al., 2014). Τέλος η κρεατινίνη ορού και η παραγωγή των ούρων είναι δείκτες μόνο της εκκριτικής λειτουργίας και δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τους άλλους ρόλους του νεφρού, δηλαδή των μεταβολικών, ενδοκρινικών ή ανοσολογικών λειτουργιών (Thomas et al., 2015).

Από την άλλη, η παραγωγή των ούρων είναι ένας πρώιμος δείκτης για την οξεία νεφρική βλάβη. Ωστόσο καθορίζεται σημαντικά από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, μεταβάλλεται παροδικά από τη χρήση διουρητικών και είναι δύσκολο να αξιολογηθεί χωρίς καθετήρα ούρων και ωριαία μέτρηση της ποσότητας αυτών (Chawla et al., 2017).

Παρομοίως, η ολιγουρία μπορεί να είναι μια κατάλληλη φυσιολογική ανταπόκριση της νεφρικής λειτουργίας σε περιπτώσεις όπως η παρατεταμένη νηστεία, η υποογκαιμία, η χειρουργική επέμβαση, οι καταστάσεις έντονου άγχους, πόνου ή τραύματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η δράση της αντι-διουρητικής ορμόνης (ADH- Antidiuretic Hormone) μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία πολύ συμπυκνωμένων ούρων και να μειωθεί φυσιολογικά στα 500 ml (δηλ. 0,28 ml/kg/h σε άτομο 70 kg) ως αποτέλεσμα της κανονικής νεφρικής λειτουργίας (Lehner et al., 2016).

Όπως αναφέρθηκε, τα κριτήρια KDIGO βασίζονται στην παρουσία ολιγουρίας για τουλάχιστον 6 ώρες. Σε αρκετές μελέτες αμφισβητείται η εγκυρότητα αυτής της χρονικής διευθέτησης και προτείνεται η χρήση είτε μεγαλύτερης ελάχιστης περιόδου (π.χ. 12 ώρες) είτε χαμηλότερου ορίου για την παραγωγή ούρων (π.χ. 0,3 ml/kg/h αντί για 0,5 ml/kg/h) (Md Ralib et al., 2013).

Τα παραπάνω δεδομένα αποτέλεσαν αφορμή για τον καθορισμό και την επικύρωση νέων βιοδεικτών για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης, ως συμπληρωματικοί στους κλασσικούς διαγνωστικούς δείκτες. Οι νέοι βιοδείκτες ταξινομούνται σε δείκτες που εκτιμούν:

- Τη σπειραματική διήθηση (κυστατίνη C ως δείκτης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, περισσότερο αξιόπιστος από την κρεατινίνη),
- Τη σπειραματική ακεραιότητα (λευκωματουρία και πρωτεϊνουρία),
- Το σωληναριακό στρες [IGFBP-7 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein - 7) και TIMP2 (Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-2)],
- Τη σωληναριακή βλάβη [NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), NAG-L (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) και FAB (Fatty acid binding protein)]
- Και την ενδονεφρική φλεγμονή (ιντερλευκίνη-18) (Ostermann et al., 2012).

Η διαθεσιμότητα αυτών των νέων δεικτών επέτρεψε την ανίχνευση λεπτών αλλαγών στη νεφρική λειτουργία πριν την αύξηση των τιμών της κρεατινίνης ορού, θεωρητικά σε μια φάση υποκλινικής οξείας νεφρικής βλάβης. Από τους παραπάνω δείκτες μόνο η κυστατίνη- C χρησιμοποιείται συνήθως σε ορισμένα νοσοκομεία. Η κυστατίνη- C θεωρείται εγκυρότερος δείκτης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης από την κρεατινίνη ορού, καθώς εξαρτάται λιγότερο από την ηλικία, το φύλο, μυϊκή μάζα και ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, τα επίπεδα αυτού του δείκτη επηρεάζονται σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνο, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς ή θεραπεία με στεροειδή και στους καπνιστές (Ostermann & Joannidis, 2016).

## **8. Διαχείριση-θεραπεία**

Η θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης στοχεύει κυρίως στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας και στα υποστηρικτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση των κλινικών επιπτώσεων της ουραιμίας. Όταν έχουν εξαντληθεί τα θεραπευτικά μέσα και η συμβατική ιατρική θεραπεία δεν καθίσταται αποτελεσματική για τον έλεγχο των συνεπειών της ουραιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (Langston & Eatroff, 2016).

Η υποογκαιμία τεκμηριωμένα θεωρείται ως βασικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης και σχετίζεται με την χαμηλή παραγωγή ούρων. Επιπλέον, η ολιγουρία εμφανίζεται συχνά ως το πρώτο κλινικό σημείο της οξείας νεφρικής βλάβης, ως ένα από τα δύο κριτήρια που ορίζουν την οξεία νεφρική βλάβη σύμφωνα με τις οδηγίες του KDIGO (Khwaja, 2012).

### **8.1. Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών**

Η υποογκαιμία ορίζεται από το ισοζύγιο των χορηγούμενων και αποβαλλόμενων υγρών. Η τιτλοποίηση των χορηγούμενων υγρών είναι πολύπλοκη και απαιτεί την προσεκτική παρακολούθηση του ενδαγγειακού όγκου των ασθενών. Η υποογκαιμία μειώνει τη νεφρική ροή του αίματος, αλλά οι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη διατρέχουν επίσης κίνδυνο υπερφόρτωσης με υγρά. Επιπλέον, ένα θετικό ισοζύγιο υγρών συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο και συμβάλλει σε χειρότερα αποτελέσματα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Wang et al., 2015).

Διαφορετικοί τύποι υγρών έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Τα κολλοειδή, όπως η αλβουμίνη, οι δεξτράνες, οι ζελατίνες και οι αμυλοπηκτίνες παρέχουν ογκοτικά χαρακτηριστικά και επεκτείνουν επιλεκτικά τον εξωκυτταρικό χώρο. Τα κρυσταλλοειδή, όπως ο φυσιολογικός ορός, το Ringer Lactate ή το PlasmaLyte, διαμοιράζονται τόσο στους ενδοαγγειακούς, όσο και στους εξωαγγειακούς χώρους (Ostermann, et al., 2019).

Η ανάγκη για έγκαιρη αναζωογόνηση με υγρά στη διαδικασία αποκατάστασης της ευβολαιμίας και της αιμοδυναμικής σταθερότητας θεωρείται τεκμηριωμένη πρακτική. Ωστόσο, η ακριβής ποσότητα και ο ακριβής χρόνος μιας τέτοιας παρέμβασης

δεν έχει τεκμηριωθεί. Σαφώς η αναζωογόνηση με υγρά στην οξεία νεφρική βλάβη θεωρείται προληπτικό μέτρο με βάση τη θεωρία ότι η αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου θα βελτιώσει τη νεφρική αιμάτωση (Bellomo et al., 2017). Οι τρέχουσες διεθνείς οδηγίες συνιστούν κρυσταλλοειδή για την αρχική αναζωογόνηση και επακόλουθη αντικατάσταση του όγκου με λευκωματίνη, όταν οι ασθενείς χρειάζονται σημαντική ποσότητα κρυσταλλοειδών, χωρίς να είναι ακόμα σαφές και αποδεκτό ένα τέτοιο θεραπευτικό σχήμα (Martin & Bassett, 2019).

Στην αντίθετη περίπτωση, από σημαντικό όγκο μελετών, φαίνεται ότι η υπερφόρτωση με υγρά αυξάνει τη θνησιμότητα και η περίσσεια υγρών έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, είναι αδύνατο να ληφθούν υπόψη όλοι οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και είναι δύσκολο να αποδειχθεί εάν η υπερφόρτωση υγρών προκαλεί άμεσα δυσμενή αποτελέσματα ή αντίστροφα, αν η ίδια η κρίσιμη ασθένεια είναι υπεύθυνη για την υπερφόρτωση υγρών. Η χορήγηση υγρών προκαλεί αυξημένο φόρτο εργασίας για τους νεφρούς, λόγω της αυξημένης διήθησης του χλωριούχου νατρίου, που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα επαναρρόφησης και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου των σωληνιακών κυττάρων (Montomoli et al., 2019).

Η αλβουμίνη φαίνεται να είναι μια σχετικά ασφαλής, αν και πιο ακριβή, εναλλακτική λύση για την ανάνηψη ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση. Η αλβουμίνη μπορεί να διαδραματίσει ρόλο σε ειδικές καταστάσεις στις οποίες αναμένονται μεγάλοι όγκοι ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών, όπως στο σηπτικό σοκ. Για τα άλλα συνθετικά κολλοειδή που χρησιμοποιούνται συνήθως για την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα και η τακτική χρήση αυτών των διαλυμάτων δεν συνίσταται (Moore et al., 2018).

## **8.2. Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα**

Μετά την ενδαγγειακή αναζωογόνηση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης για τη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης, προκειμένου να αποφευχθεί η υπερφόρτωση του οργανισμού με υγρά. Σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, ο στόχος της μέσης αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι  $> 65$  mmHg, με σκοπό να εξασφαλιστεί η νεφρική αιμάτωση (Kato & Pinsky, 2015).

Η νοραδρεναλίνη είναι ο συνιστάμενος αγγειοσυσπαστικός πρώτης γραμμής παράγοντας. Η νοραδρεναλίνη βελτιώνει τη μικροκυκλοφορική ροή, αυξάνοντας την πίεση αιμάτωσης πάνω από το όριο αυτορρύθμισης σε υποτασικούς ασθενείς, αλλά σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει μείωση της ροής λόγω υπερβολικής αγγειοσυστολής. Έτσι, οι τρέχουσες συστάσεις προτείνουν τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης για την επίτευξη του στόχου της αρτηριακής πίεσης και τη διατήρηση επαρκών παραμέτρων αιμάτωσης (Hernández et al., 2019).

Η βαζοπρεσίνη και η τερλιπρεσίνη είναι αποτελεσματικές εναλλακτικές λύσεις για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αν και το όφελος τους στη νεφρική λειτουργία ή τη θνησιμότητα σε σύγκριση με τη νοραδρεναλίνη δεν έχει αποδειχθεί (Rocha et al., 2019).

### **8.3.Νεφροτοξικά φάρμακα**

Η νεφροτοξικότητα των φαρμάκων έχει συσχετιστεί με το 20-40% των αιτιών οξείας νεφρικής βλάβης και μπορεί να φτάσει έως και το 60% σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ασθενείς με υποκείμενη οξεία νεφρική βλάβη ή χρόνια νεφρική νόσο, σήψη, οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, κακοήθειες και χειρουργική επέμβαση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για νεφροτοξικότητα που προκαλείται από φάρμακα (Perazella, 2012).

Τα νεφροτοξικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν άμεση τοξικότητα λόγω της σωληναριακής βλάβης, της διάμεσης νεφρίτιδας, της σπειραματικής βλάβης ή της αποφρακτικής νεφροπάθειας, αλλά και έμμεση νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με μείωση της αιματικής νεφρικής ροής. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση ως υποκείμενη αίτια της οξείας νεφρικής βλάβης προκαλείται από μια σειρά από φάρμακα στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Τα πιο κοινά φάρμακα που ενοχοποιούνται για την οξεία σωληναριακή νέκρωση είναι οι αμινογλυκοσίδες, η βανκομυκίνη, οι σκιαγραφικές ουσίες, η σισπλατίνη, η αμφοτερικίνη Β και οι οσμωτικά ενεργοί παράγοντες. Τα αντιμικροβιακά όπως οι β-λακτάμες, οι κινολόνες, οι παράγοντες κατά του έλκους, τα αντισπασμωδικά και τα διουρητικά είναι τα πιο κοινά φάρμακα που σχετίζονται με οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Η μετανεφρική οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να είναι αποτέλεσμα απόφραξης του ουρητηρικού αυλού, που προκαλείται από κρυστάλλους,



οι οποίοι μπορεί να είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας, από ουσίες όπως η σουλφαίνη, η σιπροφλοξασίνη και η μεθοτρεξάτη (Gameiro et al., 2020).

Πίνακας 3. Νεφροτοξικά φάρμακα (Moore et al., 2018).

Φάρμακα που συνήθως σχετίζονται με οξεία σωληναριακή νέκρωση	Βασικά φάρμακα που απαιτούν προσαρμογή δόσης (ή διακοπή) στην οξεία νεφρική βλάβη
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αμινογλυκοσίδες (τομπραμυκίνη, γενταμυκίνη)</li> <li>• ΜΣΑΦ (ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, κετορολόκη, σελεκοξίμη)</li> <li>• ACEi - angiotensin-converting enzyme inhibitors (καπτοπρίλη, λισινοπρίλη, βεναζεπρίλη, ραμιπρίλη)</li> <li>• ARB - Angiotensin receptor blockers (λοσαρτάνη, βαλσαρτάνη, καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη)</li> <li>• Αμφοτερικίνη</li> <li>• Σισπλατίνη</li> <li>• Φοσκαρνέτη</li> <li>• Ιωδιούχα σκιαγραφικά</li> <li>• Πενταμιδίνη</li> <li>• Τενοφοβίρη</li> <li>• Ζολενδρονικό οξύ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναλγητικά (μορφίνη, μεπεριδίνη, γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη)</li> <li>• Αντιεπιληπτικά (λαμοτριγίνη)</li> <li>• Αντιυικά φάρμακα (ακυκλοβίρη, γανκυκλοβίρη, βαλγκακυκλοβίρη)</li> <li>• Αντιμυκητιακά (φλουκοναζόλη)</li> <li>• Αντιμικροβιακά (σχεδόν όλα τα αντιμικροβιακά χρειάζονται προσαρμογή της δόσης στην οξεία νεφρική βλάβη, με σημαντικές εξαιρέσεις την αζιθρομυκίνη, την κεφτριαξόνη, τη δοξυκυκλίνη, τη λινεζολίδη, τη μοξιφλοξασίνη, τη ναφκιλλίνη, τη ριφαμπίνη)</li> <li>• Διαβητικοί παράγοντες (σουλφονουλουρίες, μετφορμίνη)</li> <li>• Αλλοπουρινόλη</li> <li>• Βακλοφένη</li> <li>• Κολχικίνη</li> <li>• Διγοξίνη</li> <li>• Λίθιο</li> <li>• Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους</li> <li>• NOAC (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)</li> </ul>

Επομένως, η συνταγογράφηση φαρμάκων πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά για να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα. Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν την έγκαιρη διακοπή πιθανών νεφροτοξικών φαρμάκων (Khwaja, 2012).

## 9. Πρόληψη

Οι προληπτικές ενέργειες για την μείωση του κινδύνου εκδήλωσης οξείας νεφρικής βλάβης είναι κρίσιμες για την κλινική πρακτική. Επειδή η οξεία νεφρική βλάβη είναι πολυπαραγοντική νόσος και μπορεί να συσχετιστεί με συννοσηρότητες, δεν προσφέρεται κάποια ειδική φαρμακολογική προσέγγιση, που να αναστρέφει τη νεφρική βλάβη. Αντίθετα οι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, υπερφόρτωση όγκου ή συμπτώματα ουραιμίας. Οι περισσότερες πρακτικές αποσκοπούν στην πρόληψη ή τη μειωμένη ένταση των παραπάνω παθολογικών καταστάσεων (Duann et al., 2016).

*Πίνακας 4. Πρόληψη της οξείας νεφρικής βλάβης (Kher et al., 2017).*

<b>Γενικά Μέτρα</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Προσδιορισμός των ασθενών σε κίνδυνο.</li><li>• Εκτίμησης ατομικών παραγόντων κινδύνου: μεγαλύτερη ηλικία, ιστορικό ΧΝΝ, διαβήτη, άνοια, στεφανιαία νόσος.</li><li>• Εκτίμηση κλινικών δεδομένων: αιτία εισαγωγής, σοβαρότητα ασθένειας, παραμονή στη ΜΕΘ, επαναλαμβανόμενες νοσηλείες.</li></ul>
<b>Διατήρηση της ευβολαιμίας</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Χορήγηση ενδοφλέβια υγρών σε υποογκαιμία, σε συνδιασμό με τις κλινικές συνθήκες όπως η ανεπαρκής λήψη υγρών από το στόμα, έμετος, διάρροια, πολυουρία κ.λπ.</li><li>• Αποφυγή χορήγησης κολλοειδών.</li><li>• Αποφυγή υπερφόρτωσης με υγρά, διακόπτοντας τη χορήγηση όταν χρειάζεται.</li></ul>
<b>Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διακοπή νεφροτοξικών φαρμάκων όπως τα ΜΣΑΦ.</li><li>• Αποφυγή χορήγησης των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) που επηρεάζουν την αιμοδυναμική των νεφρών.</li><li>• Αποφυγή χορήγησης νεφροτοξικών αντιβιοτικών, οι αμινογλυκοσίδες, η αμφοτερικίνη και η βανκομυκίνη. Εάν η χρήση τους είναι απαραίτητη, παρακολούθηση των επιπέδων</li></ul>

	και χορήγηση της ελάχιστης δόσης για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα.
<b>Πρόληψη της υπότασης</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η μείωση της νεφρικής αιματικής ροής είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την οξεία νεφρική βλάβη. Ως εκ τούτου, είναι επιτακτική ανάγκη η διατήρηση της MAP &gt;65 (στόχος 65–70 mmHg) και ένας υψηλότερος στόχος (80–85 mmHg) σε χρόνια υπερτασικούς ασθενείς.</li> <li>• Αν απαιτείται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, η νορεπινεφρίνη θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας.</li> </ul>
<b>Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρακολούθηση των επιπέδων κρεατινίνης, όσο συχνά χρειάζεται, ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου και την κλινική κατάσταση.</li> <li>• Παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών (προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα).</li> </ul>

Σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη και υπόταση, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να στοχεύει σε MAP > 65 mmHg. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τρεις παρεμβάσεις:

- Αναστολή των φαρμάκων που παρεμβαίνουν στη νεφρική αυτορρύθμιση (ACE - Angiotensin-converting enzyme / ARB- Angiotensin receptor blockers). Προσωρινή διακοπή όλων των φαρμάκων που προκαλούν υπόταση. Αυτό περιλαμβάνει αντιυπερτασικά και διουρητικά.
- Διόρθωση της υποογκαιμίας.
- Εξέταση αγγειοσυσπαστικής θεραπείας (νοραδρεναλίνης) σε ασθενείς ανθεκτικούς στην επαρκή διόρθωση της υποογκαιμίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αγγειοσυσπαστικά για να αποφευχθεί η άσκοπη υπερφόρτωση υγρών (Harty, 2014).

## 10. Πρόγνωση

Η πρόγνωση για την οξεία νεφρική βλάβη θεωρείται γενικά κακή και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Ωστόσο, στο νοσοκομειακό περιβάλλον η οξεία νεφρική βλάβη δεν αποτελεί μια ενιαία νόσο, αλλά ένα σύνθετο, ετερογενές σύνδρομο που εμπλέκεται σε μια σειρά από διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Εκτός από την αιτία, ο κίνδυνος κακής έκβασης καθορίζεται από διάφορους κλινικούς παράγοντες, όπως η ηλικία των ασθενών, η υποκείμενη ΧΝΝ, η βασική νεφρική λειτουργία, η ανεπάρκεια άλλων οργάνων, η σήψη, οι χρόνιες συννοσηρότητες, το στάδιο και η διάρκεια της οξείας νεφρικής βλάβης και ο βαθμός νεφρικής ανάκαμψης (Matuszkiewicz-Rowińska & Małyszko, 2020).

Προτείνεται οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει οξεία νεφρική βλάβη και έχουν νοσηλευτεί για το λόγο αυτό, να παρακολουθούνται στενά, καθώς διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο υποτροπής και επακόλουθης ανάπτυξης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου καθώς και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με τις οδηγίες του KDIGO του 2012, οι ασθενείς που εξέρχονται από το νοσοκομείο με διάγνωση οξείας νεφρικής νόσου, θα πρέπει να αξιολογούνται εντός 90 ημερών, για την υποχώρηση και νέα εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας ΧΝΝ (Khwaja, 2012). Ωστόσο, δεδομένα από πολλαπλά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης έχουν δείξει ότι, παρά αυτές τις συστάσεις, οι περισσότεροι ασθενείς που επιβιώνουν από οξεία νεφρική βλάβη, δεν επισκέπτονται τον ειδικό νεφρολόγο και πολλοί από αυτούς δεν λαμβάνουν καμία παρακολούθηση (Silver & Siew, 2017).

## ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup>

### Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

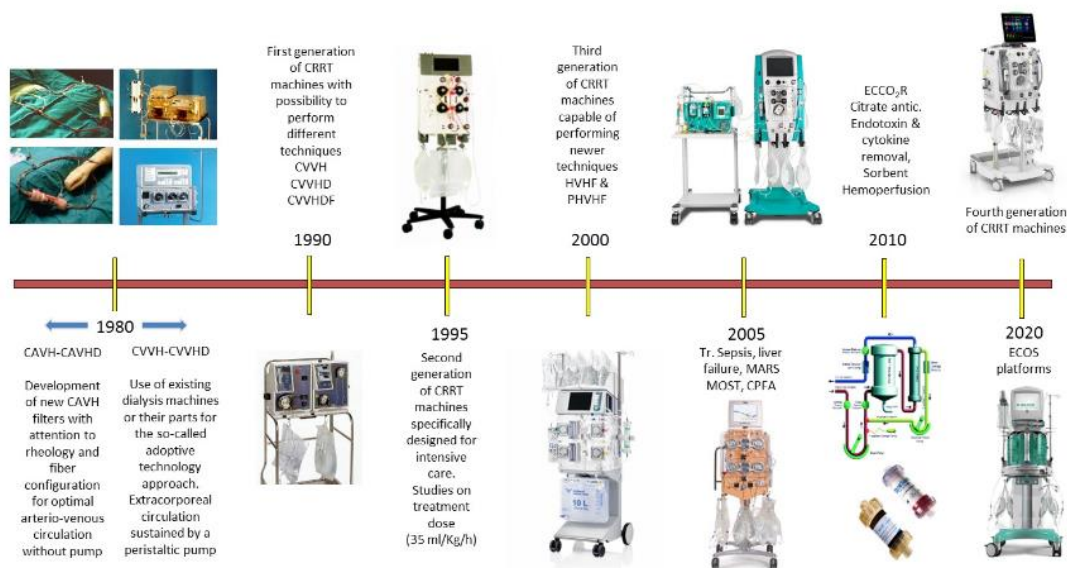
#### 1. Η ιστορία της θεραπείας της νεφρικής υποκατάστασης

Το 1977, ο Peter Kramer περιέγραψε για πρώτη φορά μια νέα μέθοδο θεραπείας για την οξεία νεφρική βλάβη που ορίζεται ως συνεχής αρτηριοφλεβική αιμοδιήθηση (AV). Η τεχνική αυτή βασίζεται στη χρήση ενός εξωσωματικού κυκλώματος χωρίς αντλία συνδεδεμένο με μια αρτηρία και μια φλέβα, όπου η ροή του αίματος διατηρείται από τη διαβάθμιση πίεσης αρτηρίας και φλέβας. Το 1981 ο Peter Kramer αντιμετώπισε τον πρώτο ασθενή με συνεχή αρτηριοφλεβική αιμοδιήθηση (CAVH - Continuous Arteriovenous Haemofiltration) στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) του Gottingen της Γερμανίας. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέχρι τότε αντιμετωπιζόταν κυρίως με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση, αλλά στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αυτές οι μέθοδοι συχνά δεν είχαν ένδειξη ή αποκλείονταν λόγω σοβαρής καρδιαγγειακής αστάθειας (Kramer et al., 1981).

Η CAVH έγινε σύντομα μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση της αιμοκάθαρσης ή της περιτοναϊκής κάθαρσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, επιδεικνύοντας συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και επιτρέποντας στους γιατρούς να διαχειρίζονται ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη. Η σύνδεση μιας αρτηρίας και μιας φλέβας, μέσω της διαφοράς της αρτηριοφλεβικής πίεσης, επέτρεπε στο αίμα κυκλοφορεί, μέσω ενός φίλτρου, χωρίς την ανάγκη αντλιών, παράγοντας το αντίστοιχο υπερδιήθημα. Επιπλέον, η CAVH είχε το πλεονέκτημα της απλότητας και δεν απαιτούσε ειδικό εξοπλισμό. Σταδιακά αυτή η μέθοδος κατέστη η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη επιλογή για βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Ronco, 2017).

Στη συνέχεια, η χρήση καθετήρων διπλού αυλού επέτρεψε την ανάπτυξη της συνεχούς φλεβικής-φλεβικής αιμοδιήθησης (CVVH), όπου μια αντλία αίματος, που χρησιμοποιούσαν ήδη στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης και ένα υποτυπώδες σύστημα ισορροπίας υγρών παρείχε υψηλότερες ροές αίματος και όγκους ανταλλαγής υγρών. Σχεδόν 15 χρόνια αργότερα, μια σειρά από διαφορετικές θεραπείες συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (Continuous Renal Replacement Therapy) εντάχθηκαν στην κλινική πρακτική, όπως η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση (CVVH- Continuous Veno-

Venous Hemofiltration), η συνεχής φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD- Continuous Venovenous Hemodialysis) και η συνεχής φλεβική αιμοδιήθηση (CVVHDF- Continuous Venovenous Hemodiafiltration), με τη χρήση ειδικού εξοπλισμού και αναλώσιμων και με βελτιωμένες δυνατότητες και βελτιωμένη ασφάλεια (Samoni et al., 2022).



Εικόνα 1. Εξέλιξη της τεχνολογίας θεραπείας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) για ενήλικες ασθενείς (Samoni et al., 2022).

Τα αρτηριοφλεβικά συστήματα δεν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος εκτός από καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, όταν δεν υπάρχουν κατάλληλα μηχανήματα διαθέσιμα. Δυστυχώς, τα αρτηριοφλεβικά συστήματα απαιτούν αρτηριακό σύστημα σωληνώσεων και εκθέτουν τον ασθενή σε σημαντικούς κινδύνους, όπως η αρτηριακή βλάβη, η αθηροεμβολή ή η ισχαιμία των περιφερικών άκρων. Επιπλέον, τα αρτηριοφλεβικά συστήματα δεν μπορούν να ελέγξουν τη ροή του αίματος επαρκώς, καθώς εξαρτώνται από τη βατότητα του αγγείου και της αιμοδυναμικής του ασθενούς. Αντίθετα, τα φλεβο-φλεβικά συστήματα προσφέρουν μειωμένο κίνδυνο αγγειακής βλάβης, διατήρηση της ροής του αίματος ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση, καθώς η ροή του αίματος ρυθμίζεται με ασφάλεια από ειδικές αντλίες (Cerda & Ronco, 2009).

Η κατάλληλη χρήση σύγχρονου εξοπλισμού διασφαλίζει μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία. Τα χαρακτηριστικά των συσκευών θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης τελευταίας γενιάς επιτρέπουν την εύκολη διαχείριση διαφορετικών τρόπων θεραπείας (διάχυση, διήθηση, ή συνδυασμός αυτών, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα, τις προτιμήσεις και την εμπειρία) για την κάλυψη των απαιτήσεων των ασθενών. Οι νέες τεχνολογικές εξελίξεις στην αντιπηκτική αγωγή, στις μεμβράνες και στους διαλυτές και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του μηχανήματος παρέχουν τη βάση για την ασφαλή και σωστή διαχείριση συγκεκριμένων κλινικών καταστάσεων και αναγκών των ασθενών (Tandukar & Palevsky, 2019).



## 2.Βασικές αρχές της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης

Η αιμοδιήθηση (HF-Hemofiltration), η αιμοκάθαρση (HD-Hemodialysis) και η αιμοδιαδιήθηση (HDF-Haemodiafiltration) είναι μεταξύ των επιλογών θεραπείας για καταστάσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, όπως στην περίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Οι ουραιμικές τοξίνες ορίζονται ως τα προϊόντα του μεταβολισμού που συσσωρεύονται στο σώμα και η συσσώρευσή τους σχετίζεται με ουραιμία λόγω νεφρικής βλάβης ή και μειωμένης απεκκριτικής ικανότητας. Με βάση τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, οι ουραιμικές τοξίνες χωρίζονται γενικά σε τρεις ομάδες: μικρές υδατοδιαλυτές ουραιμικές τοξίνες (μοριακό βάρος <500 Da), μεσαίου μεγέθους μόρια (εύρος μοριακού βάρους 300–12.000 Da) και ουραιμικές τοξίνες που συνδέονται με πρωτεΐνες. Η συσσώρευση κάθε τύπου ουραιμικών τοξινών μπορεί να επηρεάσει κάθε σύστημα του ανθρώπινου σώματος (Yamamoto et al., 2015).

Η αιμοκάθαρση είναι μια θεραπεία υποκατάστασης για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, με σκοπό την απομάκρυνση της περίσσειας των μεταβολικών αποβλήτων ή των ουραιμικών τοξινών από το αίμα, όπως νερό, νάτριο, κάλιο, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και άλλες ουσίες μέσω μιας ημιπερατής μεμβράνης, όπου οι διεργασίες όπως η διάχυση, η όσμωση και η διήθηση εφαρμόζονται, χωρίς να υπάρχει σημαντική απώλεια χρήσιμων συστατικών του οργανισμού, όπως η γλυκόζη, οι ηλεκτρολύτες και τα αμινοξέα. Η αρχή της αιμοκάθαρσης περιλαμβάνει τις μετακινήσεις των διαλυμένων ουσιών και του νερού από το αίμα κατά μήκος της μεμβράνης προς το προϊόν της διάλυσης. Μεγάλα μόρια (δηλαδή, αιμοσφαίρια και πρωτεΐνες) διατηρούνται μέσα στο αίμα. Αντίθετα, μικρότερα μόρια (δηλαδή ουρία, κρεατινίνη και άλλα βιολογικά απόβλητα) θα περάσουν μέσα από τους μικρούς πόρους της μεμβράνης στο προϊόν της διάλυσης (Raharjo et al., 2022).

Η διάχυση και η διήθηση είναι δύο θεμελιώδεις διαδικασίες που εξασφαλίζουν τη συνεχή νεφρική θεραπεία. Η διάχυση βασίζεται στη διαφορά συγκέντρωσης ουσιών στο διάλυμα κάθαρσης και στο αίμα. Η διάχυση συμβαίνει κάθε φορά που υπάρχει διαφορά στην κλίση συγκέντρωσης ( $dc$  - diffusion coefficient). Αυτή η κλίση συγκέντρωσης βοηθά τα μόρια να περάσουν διαμέσω μιας μεμβράνης παρέχοντας δυναμικό σε αυτά τα μόρια. Η ροή διάχυσης επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης συμπεριλαμβανομένης της επιφάνειας ( $A$ ) και πάχους ( $dx$ ), από τη θερμοκρασία του διαλύματος ( $T$ ) και από το συντελεστή διάχυσης της διαλυμένης

ουσίας (D). Η ροή διάχυσης μιας δεδομένης διαλυμένης ουσίας (J<sub>x</sub>) θα προκύπτει επομένως η εξίσωση (Ricci et al., 2016) :

$$J_x = -D \frac{dC}{dx}$$

flux in x-dir. [kg/m<sup>2</sup>-s] → J<sub>x</sub> = -D ← Diffusion coefficient [m<sup>2</sup>/s]  
concentration gradient [kg/m<sup>4</sup>] ← dC/dx

Η (υπερ)διήθηση χρησιμοποιεί μια κλίση πίεσης και όχι μια κλίση συγκέντρωσης και έχει την κύρια επίδρασή της στην κίνηση του νερού με την κίνηση της διαλυμένης ουσίας σε συνδυασμό με το νερό. Η διαφορά διαμεμβρανικής πίεσης αυξάνεται όσο χρειάζεται για να ωθήσει το νερό μέσα από μια μεμβράνη. Αυτή η μαζική ροή νερού ύδατος, συμπαρασέρνει τη διαλυμένη ουσία μαζί της, οδηγώντας στο σχηματισμό υπερδιηθήματος. Η απομάκρυνση μικρών διαλυμένων ουσιών είναι σχεδόν η ίδια με τη διάχυση, αλλά η απομάκρυνση του υγρού είναι πολύ ανώτερη με τη διήθηση (Fleming, 2011).

Η μεταφορά υγρού ορίζεται ως υπερδιήθηση και μπορεί να περιγραφεί από την εξίσωση:

$$J_f = K_f \cdot TMP$$

Όπου K<sub>f</sub> είναι ο συντελεστής υδραυλικής διαπερατότητας της μεμβράνης και TMP = (P<sub>b</sub> - P<sub>uf</sub>)/π (P<sub>b</sub> υδροστατική πίεση του αίματος, P<sub>uf</sub> η υδροστατική πίεση του υπερδιηθήματος ή του διηθήματος και π η ογκοτική πίεση των πρωτεϊνών του πλάσματος) (Ficheux et al., 2015).

Το υπερδιήθημα που απομακρύνεται με αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση αντικαθίσταται από ένα αποστειρωμένο υγρό αντικατάστασης. Το υγρό εγχέεται είτε πριν από το φίλτρο (προ-αραίωση) ή στο αίμα που εγκαταλείπει το φίλτρο (μετά την αραίωση). Η προ-αραίωση μειώνει τον αιματοκρίτη του αίματος που διέρχεται μέσω του φίλτρου, μειώνοντας έτσι τις απαιτήσεις σε αντιπηκτικά, αλλά οδηγεί σε μια μείωση κατά 10% στην κάθαρση διαλυμένων ουσιών (See & Bellomo, 2021).

Η υπερδιήθηση υποδηλώνει, είτε το γενικότερο μηχανισμό μετακίνησης ύδατος μέσω μιας οποιασδήποτε θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, είτε συγκεκριμένη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης που αφορά αποκλειστικά την αφαίρεση ύδατος από το αίμα (Flythe, 2015).

### **3.Μέθοδοι Θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης**

Ο όρος θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT- Renal Replacement Therapy) περιγράφει τεχνικές κάθαρσης του αίματος, που αξιοποιούν τις εγγενείς αρχές υποστήριξης της νεφρικής λειτουργίας για την επίτευξη συνεχούς ομοιόστασης διαλυμένων ουσιών και υγρών και προορίζονται να εφαρμόζονται για 24 ώρες ή περισσότερο (Villa et al., 2016).

Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης εφαρμόζεται για την υποκατάσταση της λειτουργίας των νεφρών. Μέσω αυτής της θεραπευτικής πρακτικής, επιδιώκεται η διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα, η επάρκεια της εγκεφαλοαγγειακής αιμάτωσης και της νεφρικής αιμάτωσης και η επίτευξη ενός σταθερού αιμοδυναμικού περιβάλλοντος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Alvarez et al., 2019). Σε επίπεδο νεφρικής λειτουργίας, στόχος της RRT είναι η απομάκρυνση μιας σειράς διαλυμένων ουσιών, η αποκατάσταση της ισορροπίας του ύδατος, η διόρθωση των ηλεκτρολυτών διαταραχών και η ομαλοποίηση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας (Gemmell et al., 2017).

Όπως και στις τεχνικές αιμοκάθαρσης, η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης απαιτεί μια αγγειακή πρόσβαση, μια διαπερατή μεμβράνη, αντλίες για την κυκλοφορία του αίματος και διάφορα διαλύματα και συστήματα παρακολούθησης των πιέσεων. Αν και τα βασικά συστατικά της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης είναι παρόμοια με εκείνα της κλασικής αιμοκάθαρσης, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται για την επίτευξη της ομοιόστασης του οργανισμού (Macedo & Mehta, 2016).

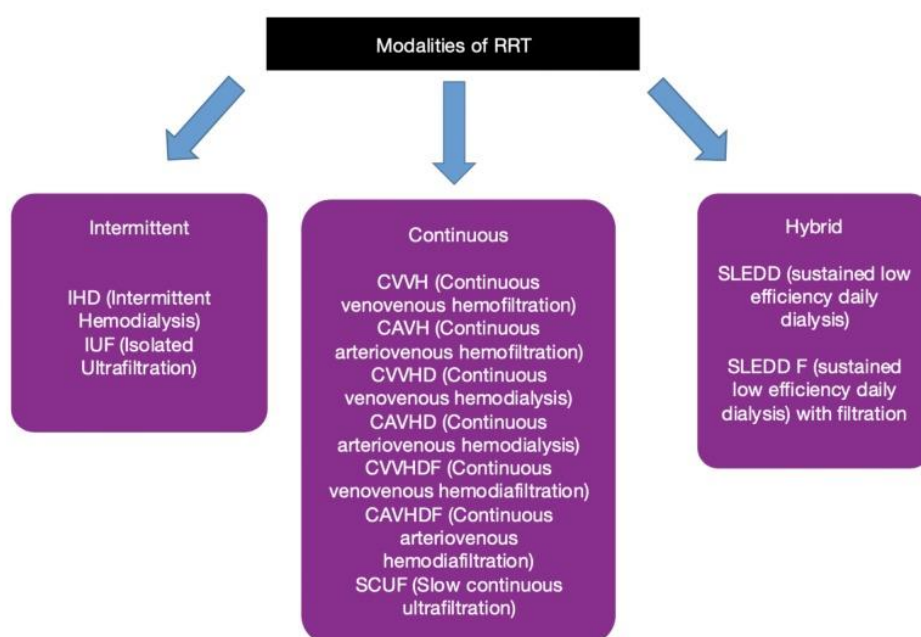
#### **3.1.Ταξινόμηση των μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης**

Αρκετές τεχνικές ομαδοποιούνται υπό τον όρο της RRT και διακρίνονται από διαφορετικούς μηχανισμούς μεταφοράς των ουσιών, από τον τρόπο διαχείρισης των υγρών, από τον τύπο του φίλτρου και από τη χρήση των διαλυμάτων υποκατάστασης. Ειδικότερα η RRT μπορεί να παρέχεται ως περιτοναϊκή κάθαρση, που πλέον χρησιμοποιείται σπάνια και ως διαλείπουσα αιμοκάθαρση (IHD - Intermittent hemodialysis. Ωστόσο οι περισσότεροι εξειδικευμένες πρακτικές

αναφέρονται στη θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT – Continuous Renal Replacement Therapy), η οποία περιλαμβάνει:

- τη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH- Continuous Venovenous Hemofiltration),
- τη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD - Continuous Venovenous Hemodialysis)
- και τη συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF - Continuous Venovenous Hemodiafiltration).

Επιπρόσθετα η αργή συνεχής υπερδιήθηση (SCUF-Slow Continuous Ultrafiltration) είναι ένας εναλλακτικός τρόπος RRT, που εφαρμόζεται για τον έλεγχο της ισορροπίας των υγρών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο που δεν ανταποκρίνεται στα διουρητικά (Tandukar & Palevsky, 2019).



Εικόνα 2. Ταξινόμηση των μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης (Fathima et al., 2019).

Οι νεότερες πρακτικές που εμπλέκονται στις μεθόδους νεφρικής υποκατάστασης είναι:

- η παρατεταμένη θεραπεία διαλείπουσας νεφρικής υποκατάστασης (PRRT - Prolonged Renal Replacement Therapy)

- και η παρατεταμένη χαμηλής αποτελεσματικότητας καθημερινή αιμοκάθαρση (SLEDD- Sustained Low-Efficiency Daily Dialysis) (Fathima et al., 2019).

Πίνακας 5. Σύγκριση μεταξύ διαφορετικών τρόπων RRT (Fathima et al., 2019).

RRT	IHD	CRRT	SLEDD
<b>Μηχανισμός απομάκρυνσης διαλυμένης ουσίας</b>	Διακοπτόμενη απομάκρυνση διαλυμένης ουσίας με διάχυση (ταχεία)	Συνεχής απομάκρυνση (24ωρη υπερδιήθηση) μικρών έως μεσαίων μορίων μέσω της διάχυσης της μεταφοράς ή και των δύο	Αργή/παρατεταμένη χαμηλής απόδοσης καθημερινή αιμοκάθαρση μικρών έως μεσαίων μορίων διαλυμένης ουσίας με διάχυση
<b>Διάρκεια</b>	3-4 ώρες/ημέρα	24 ώρες/ημέρα	6-12 ώρες/ημέρα
<b>Ρυθμός ροής διηθήματος</b>	$\geq 500$ ml/min	17-34 ml/min	300 ml/λεπτό
<b>Ρυθμός ροής αίματος</b>	$> 200$ ml/min	$< 200$ ml/min	200 ml/λεπτό
<b>Αιμοδυναμική σταθερότητα</b>	Φτωχή	Καλή	Καλή
<b>Αποδοτικότητα</b>	Υψηλή	Χαμηλή - Μέτρια	Μέτρια
<b>Κόστος</b>	Χαμηλό	Υψηλό	Υψηλό
<b>Αντιπηκτική δράση</b>	Δεν χρειάζεται	Απαραίτητη	Συνήθως δεν χρειάζεται
<b>Επιπλοκές</b>	Υποτασικά επεισόδια	Υποτασικά επεισόδια	Αεροεμβολή, υποθερμία

### 3.2.Περιτοναϊκή κάθαρση

Στην περιτοναϊκή κάθαρση, το περιτόναιο χρησιμοποιείται ως ημιπερατή μεμβράνη για την απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών. Ένα διάλυμα διαπίδυσης με υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης χορηγείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω ενός καθετήρα, όπου παραμένει για μια καθορισμένη χρονική περίοδο, επιτρέποντας στις διαλυμένες ουσίες να διαχέονται από τα τριχοειδή αγγεία στο προϊόν διάλυσης. Το κορεσμένο προϊόν διαπίδυσης στη συνέχεια απορρίπτεται και μια νέα ποσότητα υγρού εισάγεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Khanna, 2017).

Η περιτοναϊκή κάθαρση έχει πολλά πιθανά πλεονεκτήματα έναντι της εξωσωματικής RRT. Είναι τεχνικά απλή, με ελάχιστες απαιτήσεις υποδομής και, επομένως, έχει χαμηλότερο κόστος. Μπορεί να είναι η προτιμώμενη επιλογή για τους ασθενείς με δύσκολη αγγειακή πρόσβαση ή για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς στην περιτοναϊκή κάθαρση δεν υπάρχει ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή. Η απομάκρυνση της διαλυμένης ουσίας είναι σταδιακή, με λιγότερες πιθανότητες για την εμφάνιση συνδρόμου ανισορροπίας, καθιστώντας τη μέθοδο αυτή κατάλληλη για ασθενείς με κίνδυνο αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης (Gaiao et al., 2012).

Ωστόσο, η χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης περιορίζεται από πρακτικούς λόγους. Για την περιτοναϊκή κάθαρση απαιτείται η χειρουργική τοποθέτηση ενός καθετήρα εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ωστόσο η γεμάτη με υγρό περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να επιβαρύνει την αναπνευστική κατάσταση του ασθενούς, λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης. Η περιτοναϊκή κάθαρση αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά. Τέλος η περιτοναϊκή κάθαρση θεωρείται ελάχιστα αποτελεσματική μέθοδος σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όπως ασθενείς με δηλητηρίαση, υπερκαταβολικές καταστάσεις και πνευμονικό οίδημα. Η περιτοναϊκή κάθαρση ως θεραπευτική επιλογή για την οξεία νεφρική βλάβη εφαρμόζεται κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου συχνά λείπει η υποδομή για άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Cullis et al., 2014).

### **3.3. Διαλείπουσα αιμοκάθαρση (IHD - Intermittent hemodialysis)**

Η διαλείπουσα αιμοκάθαρση χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα για ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς, όπου δεν παρέχεται άλλη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Σε άλλες περιπτώσεις η IHD προτείνεται για ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά ασταθείς, με το σκεπτικό της ταχύτερης κάθαρσης τοξινών και μικρών διαλυμένων ουσιών (π.χ. σε συνθήκες σοβαρής υπερκαλιαιμίας ή οξέωσης, συνεχιζόμενης σοβαρής λύσης όγκου ή δηλητηρίασης). Σε αυτή την περίπτωση, ο υψηλότερος θεωρητικός κίνδυνος επιδείνωσης της αιμοδυναμικής αστάθειας μπορεί να αντισταθμιστεί από το όφελος για τον ασθενή από την ταχεία απομάκρυνση των τοξινών ή την άμεση αναστροφή μιας ηλεκτρολυτικής ή οξεοβασικής διαταραχής (Chan et al., 2022).

Τυπικά, η διαλείπουσα HD εφαρμόζεται ως θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης τρεις φορές την εβδομάδα, διάρκειας 3-6 ωρών, αν και μπορεί να απαιτούνται επιπλέον

θεραπείες για την κατάλληλη διαχείριση της υπερφόρτωσης υγρών, της υπερκαλιαιμίας ή άλλων οξειών ενδείξεων. Οι ρυθμοί ροής αίματος και διύλισης είναι σημαντικά υψηλότεροι από ό,τι στις μεθόδους συνεχούς υποκατάστασης. Το φίλτρο αιμοκάθαρσης (1,7–2 m<sup>2</sup>) είναι συνήθως περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερο από τα φίλτρα που χρησιμοποιούνται για τη συνεχή υποκατάσταση (Gaudry et al., 2022).

Λόγω της σχετικά μικρής διάρκειας θεραπείας και της χρήσης υψηλότερων ρυθμών ροής αίματος, οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάζονται συστηματική αντιπηκτική αγωγή. Για τους ασθενείς που έχει ένδειξη η αντιπηκτική αγωγή, προτιμάται γενικά η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (έναντι ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή άλλων αντιπηκτικών), επειδή επιτρέπει την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης και οι ασθενείς που είναι σε κρίσιμη κατάσταση συχνά διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας (Chan et al., 2022).

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης (Chan et al., 2022).

Παράμετρος	Ρυθμίσεις	Σχόλια
<b>Διάρκεια</b>	3–6 ώρες, ή ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.	Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας μπορεί να μειώσει την αιμοδυναμική αστάθεια.
<b>Συχνότητα</b>	Ελάχιστη 3×/εβδ.	Συχνά απαιτούνται επιπλέον θεραπείες για να εξασφαλιστεί η επάρκεια, η ηλεκτρολυτική ισορροπία, η οξεοβασική ισορροπία και ο έλεγχος του ενδαγγειακού όγκου.
<b>Ροή του αίματος</b>	200–500 ml/min	Χαμηλότερες τιμές εφαρμόζονται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο συνδρόμου ανισορροπίας αιμοκάθαρσης.
<b>Ροή αιμοκάθαρσης</b>	500–800 ml/min	

<b>Θερμοκρασία</b>	35°C–37°C	Χαμηλότερη θερμοκρασία (35°C–35,5°C) προτιμάται για την πιθανή άμβλυνση της αιμοδυναμικής αστάθειας.
<b>Μέγεθος φίλτρου</b>	1,5–2,5 m <sup>2</sup>	Κατά κύριο λόγο η διάχυση εμφανίζεται κατά μήκος του φίλτρου.
<b>Ρυθμός υπερδιήθησης</b>	0–5000 ml/3–4 ώρες.	Εφαρμόζεται η υπερδιήθηση αν η κύρια ένδειξη για διαλείπουσα αιμοκάθαρση είναι η υπερφόρτωση όγκου.
<b>Χρόνος εφαρμογής</b>	Συνήθως τις ώρες της ημέρας.	Απαιτείται εξειδικευμένος νοσηλευτής - τρια αιμοκάθαρσης και μηχάνημα αιμοκάθαρσης.
<b>Αντιπηκτική αγωγή</b>	Συνήθως δεν απαιτείται.	Εάν απαιτείται αντιπηκτική αγωγή, προτιμάται η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

### **3.4.Θεραπείες συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CRRT-Continuous Renal Replacement Therapy)**

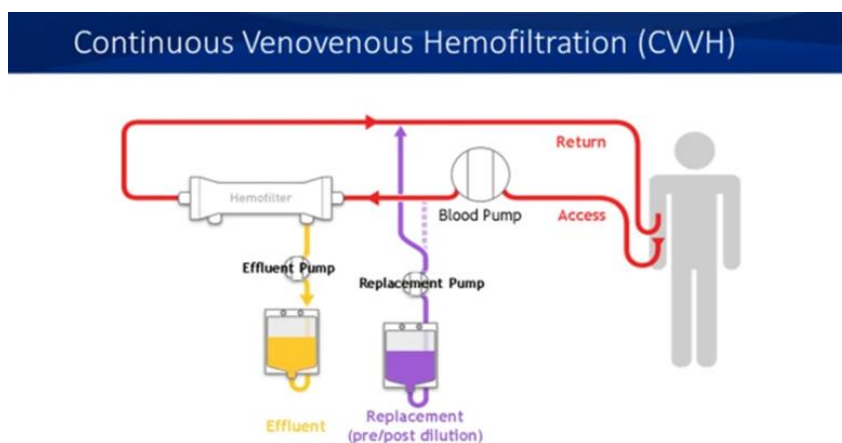
Οι θεραπείες συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης θεωρούνται οι ενδεικνυόμενες μέθοδοι για τη διαχείριση αιμοδυναμικά ασταθών ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη. Οι διαφορετικές μέθοδοι CRRT μπορούν να χρησιμοποιούν τη διάχυση, τη διήθηση ή συνδυασμό και των δύο για την κάθαρση της διαλυμένης ουσίας. Οι μέθοδοι CRRT εφαρμόζονται μέσω φλεβικής αγγειακής προσπέλασης. Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες μέθοδοι της CRRT είναι η συνεχής φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH), η συνεχής φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD) και η συνεχής φλεβική αιμοδιήθηση (CVVHDF) (Fathima et al., 2019).

#### **3.4.1. Η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH - Continuous Veno-Venous Hemofiltration)**

Η CVVH παρέχει κάθαρση μιας διαλυμένης ουσίας μέσω της διήθησης. Κατά τη διάρκεια της CVVH, παρέχεται υπερδιήθηση σε ρυθμούς υψηλότερους από τους απαιτούμενους για τη διαχείριση όγκου και η περίσσεια υπερδιηθήματος



αντικαθίσταται πριν ή μετά το φίλτρο, με ειδικής σύστασης υγρό, με σύνθεση ηλεκτρολυτών παρόμοια με το νερό πλάσματος. Η υπερδιήθηση καθοδηγείται από την υδροστατική πίεση κατά μήκος της μεμβράνης του αιμοφίλτρου. Οι διαλυμένες ουσίες με μοριακή διάμετρο μικρότερη από το μέγεθος των πόρων της μεμβράνης του φίλτρου, θα διασχίσουν τη μεμβράνη με την ροή του υπερδιηθήματος (Verma & Palevsky, 2021).



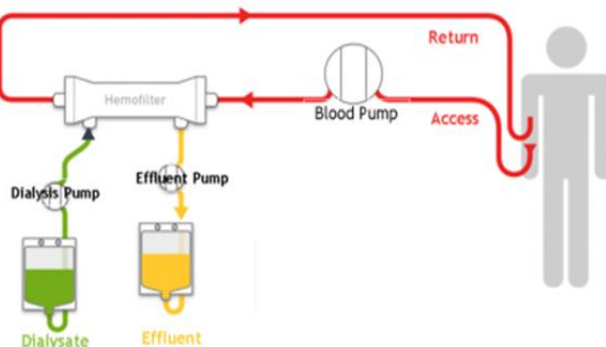
Εικόνα 3. Σχηματική παράσταση της συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοδιήθησης (Alvarez et al., 2019).

#### 3.4.2. Η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD - Continuous Venovenous Hemodialysis)

Η συνεχής φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD) μοιάζει με τη συμβατική διαλείπουσα αιμοκάθαρση καθώς η απομάκρυνση της διαλυμένης ουσίας λαμβάνει χώρα κυρίως με διάχυση των διαλυμένων ουσιών. Επειδή η διάχυση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κινητικότητα των διαλυμένων ουσιών στο διάλυμα και σχετίζεται αντιστρόφως με το μοριακό βάρος της διαλυμένης ουσίας, οι διαλυμένες ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους μεταφέρονται πιο εύκολα με διάχυση από τις διαλυμένες ουσίες υψηλότερου μοριακού βάρους (Verma & Palevsky, 2021).

Η διαμεμβρανική πίεση που ασκείται επί της ημιδιαπερατής μεμβράνης του φίλτρου, προκαλεί την παραγωγή του υπερδιηθήματος. Οι ρυθμοί υπερδιήθησης είναι σχετικά χαμηλοί σε σύγκριση με εκείνους στο CVVH, επιτρέποντας το καθαρό αρνητικό ισοζύγιο υγρών χωρίς την ανάγκη υγρών αντικατάστασης (Ricci et al., 2016).

## Continuous VenoVenous HemoDialysis (CVVHD)

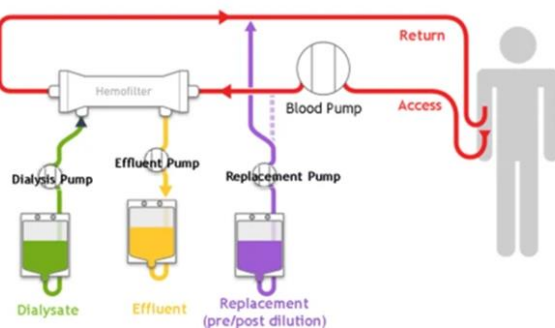


Εικόνα 4. Σχηματική παράσταση της συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοκάθαρσης (Alvarez, et al., 2019).

### 3.4.3. Η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF - Continuous Venovenous Hemodiafiltration)

Η συνεχής φλεβική αιμοδιαδιήθηση συνδυάζει τις μεθόδους της διήθησης και της διάχυσης. Σε αυτή τη μέθοδο, ένα προϊόν διαπίδυσης χρησιμοποιείται επιπλέον των υψηλών ρυθμών υπερδιήθησης και της χρήσης υγρού αντικατάστασης. Τα μικρού και μεσαίου μεγέθους μόρια αφαιρούνται αποτελεσματικά. Η σύνθεση του προϊόντος διαπίδυσης ή των υγρών υποκατάστασης μπορεί να προσαρμοστεί ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή σύνθεση πλάσματος. Αυτό εφαρμόζεται κυρίως σε διαταραχές ηλεκτρολυτών και γαλακτική οξέωση, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ρυθμιστικό διάλυμα διττανθρακικών (Tandukar et al., 2019).

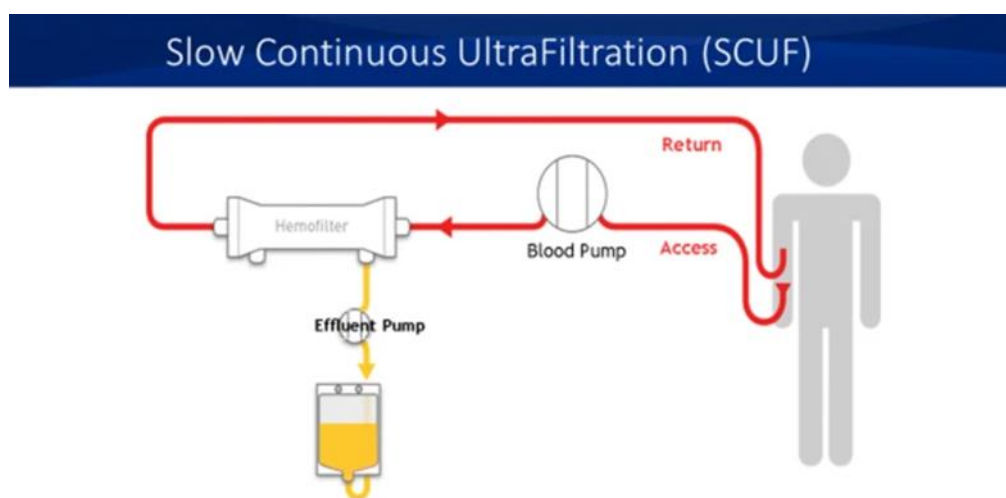
## Continuous VenoVenous HemoDiaFiltration (CVVHDF)



Εικόνα 5. Σχηματική παράσταση της συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοδιαδιήθησης (Alvarez, et al., 2019).

### 3.4.4. Η αργή συνεχής υπερδιήθηση (SCUF - Slow Continuous Ultrafiltration)

Η αργή συνεχής υπερδιήθηση χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση της περίσσειας του ύδατος, σε ασθενείς χωρίς σημαντικές ανωμαλίες ηλεκτρολυτών ή άλλες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η συνεχής αργή υπερδιήθησης εφαρμόζει την αρχή της υπερδιήθησης με χαμηλούς ρυθμούς υπερδιήθησης, χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση υγρών αναπλήρωσης. Με τη SCUF ο ρυθμός υπερδιήθησης ποικίλλει από 0-20ml/min με στόχο τα 5ml/min (Paladino et al., 2008).



Εικόνα 6. Σχηματική παράσταση της αργής συνεχούς υπερδιήθησης

### 3.5. Παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (PIRRT- Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy)

Διάφορες «υβριδικές θεραπείες ή παρατεταμένες ή διαλείπουσες RRT» έχουν προταθεί ως ενδιάμεσες μορφές θεραπείας μεταξύ συνεχούς και διαλείπουσας. Σε αυτές τις τεχνικές, ο συμβατικός εξοπλισμός IHD είναι προσαρμοσμένος για να παρέχει μεγαλύτερες διάρκειες συνεδρίας με χαμηλότερες ροές και αποτελεσματικότητα (Wu et al., 2010).

Οι υβριδικές θεραπείες είναι επίσης γνωστές ως PIRRT, χρησιμοποιούν συμβατικά μηχανήματα αιμοκάθαρσης με χαμηλότερες ταχύτητες άντλησης αίματος και ρυθμούς ροής διύλισης για την παροχή διαλυμένης ουσίας και απομάκρυνσης υγρών πιο αργά από την IHD αλλά ταχύτερη από τη συμβατική CRRT. Συνήθως, χρησιμοποιούν

χαμηλές ταχύτητες άντλησης αίματος 200 mL/min και χαμηλούς ρυθμούς ροής διηθήματος 300 mL/min για 6 έως 12 ώρες ημερησίως. Το PIRRT συνδυάζει τα πλεονεκτήματα του CRRT και του IHD. Επιτρέπουν βελτιωμένη αιμοδυναμική σταθερότητα μέσω της σταδιακής αφαίρεσης διαλυμένης ουσίας και όγκου όπως στο CRRT. Ταυτόχρονα, είναι σε θέση να παρέχουν υψηλές ποσότητες διαλυμένων ουσιών όπως στη διαλείπουσα HD και να εξαλείψουν την ανάγκη για ακριβά μηχανήματα CRRT, δαπανηρές προσαρμοσμένες λύσεις και εκπαιδευμένο προσωπικό. Επειδή μπορούν να γίνονται κατά διαστήματα με βάση τις ανάγκες του ασθενούς, αποφεύγουν επίσης τη διακοπή της θεραπείας για διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες που μπορεί να απαιτούνται σε τέτοιους ασθενείς (Edrees et al., 2016).

Οι υβριδικές μέθοδοι, όπως η συνεχής χαμηλής απόδοσης καθημερινή αιμοκάθαρση (SLED) και η εκτεταμένη ημερήσια αιμοκάθαρση (EDD), μπορούν να παρέχουν επαρκή έλεγχο διαλυμένων ουσιών (όπως κάνει η IHD) και απαιτούν λιγότερο εντατική παρακολούθηση και χρόνο σε σύγκριση με την CRRT. Είναι πλέον αναγνωρισμένο ότι περισσότερες από μία θεραπείες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαχείριση ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη. Οι μεταβάσεις στη θεραπεία είναι συχνές και αντικατοπτρίζουν τις μεταβαλλόμενες ανάγκες των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Για παράδειγμα, οι ασθενείς στη MEΘ μπορεί αρχικά να ξεκινήσουν CRRT και αν είναι αιμοδυναμικά ασταθείς, να μεταβούν σε μια θεραπεία με SLEDD και όταν βελτιωθούν και να ενταχθούν σε μια θεραπεία IHD (Gibney, 2016).

Η παρατεταμένη χαμηλής αποτελεσματικότητας καθημερινή αιμοκάθαρση (SLEDD-Sustained/Slow Low-Efficiency Daily Dialysis) συνιστά μια διακοπτόμενη και παρατεταμένη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, εξ ου και ο ορισμός παρατεταμένη και διαλείπουσα. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται σε 3-7 συνεδρίες την εβδομάδα για 6-18 ώρες, αλλά συνήθως κυμαίνεται από 8 έως 10 ώρες. Η διάρκεια και η συχνότητα των συνεδριών εξαρτάται από την αιμοδυναμική σταθερότητα (ανοχή ρυθμού υπερδιήθησης) και την ποσότητα των υγρών που πρέπει να αφαιρεθούν. Η συνήθης ροή ξεκινά από 300 ml/min. Με αυτή τη ροή διηθήματος για 6-8 ώρες, επιτυγχάνεται η απαραίτητη μικρή κάθαρση, που συνήθως εφαρμόζεται σε καταβολικούς ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (Burgner & Golper, 2021).

## **4.Κλινικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης**

Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης συνήθως προτιμάται έναντι της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, καθώς είναι αιμοδυναμικά καλύτερα ανεκτή, προσφέρει άμεση διόρθωση των απειλητικών για τη ζωή μεταβολικών ανισορροπιών και επιτρέπει τον επαρκή έλεγχο της ισορροπίας των υγρών (Schneider et al., 2013).

Οι αρχικοί στόχοι της θεραπείας απαιτούν την ακριβή εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, των συννοσηροτήτων, της πολυοργανικής ανεπάρκειας, της κατάστασης των υγρών ενδαγγειακά, της αιμοδυναμικής κατάστασης, των ομοιοστατικών ανωμαλιών, του καταβολισμού και της λειτουργικής ικανότητας των νεφρών (Karkar & Ronco, 2020).

Μόλις καθοριστούν οι στόχοι της θεραπείας, πρέπει να ληφθούν αποφάσεις σχετικά με τον καλύτερο τρόπο επίτευξης των επιθυμητών τελικών σημείων. Η προτεινόμενη θεραπευτική επιλογή απαιτεί αποφάσεις σχετικά με τη μέθοδο υποκατάστασης, τα λειτουργικά χαρακτηριστικά (συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών της μεμβράνης και του φίλτρου), την επιλογή των διαλυμάτων για το υγρό αντικατάστασης και το προϊόν διάλυσης, καθώς και την απόφαση για τη συνταγογραφούμενη δόση (Prowle et al., 2011).

### **4.1.Ενδείξεις και αντενδείξεις**

Η έναρξη της RRT ως επείγουσας παρέμβασης ενδείκνυται σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή και ιατρικά ανθεκτικών επιπλοκών της οξείας νεφρικής βλάβης. Αυτό σημαίνει ότι αν δεν ενταχθεί ο ασθενής σε ένα πρόγραμμα RRT, πρόκειται να εμφανίσει θανατηφόρες επιπλοκές (Clec'h et al., 2012).

Ωστόσο, στην κλινική πράξη, δεν είναι πολλές οι περιπτώσεις όπου η RRT εφαρμόζεται μόνο με βάση αυτήν την ένδειξη. Εκτός εάν υπάρχει προφανής επείγουσα ένδειξη, είναι σημαντικό για τον κλινικό ιατρό να χρησιμοποιήσει την κρίση του και να εξετάσει τη σοβαρότητα της κλινικής κατάστασης, τη δυσλειτουργία άλλων οργάνων (εγκέφαλος, καρδιά, πνεύμονας, ήπαρ και γαστρεντερική οδό) και την

πιθανότητα ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή που επιλέγεται από τον ασθενή, τον φροντιστή και τον ιατρό, καθώς και το κόστος της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των εσωτερικών πρωτοκόλλων/κατευθυντήριων οδηγιών και της διαθέσιμης υποδομής (πόρων) (Clark et al., 2012).

*Πίνακας 7. Ενδείξεις και αντενδείξεις για έναρξη RRT σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (An et al., 2021).*

<b>Απόλυτες ενδείξεις</b>	Ανθεκτική υπερκαλαιμία Ανθεκτική μεταβολική οξέωση Ανθεκτικό πνευμονικό οίδημα λόγω υπερφόρτωσης όγκου που δεν ανταποκρίνεται στα διουρητικά Συμπτωματική ουραιμία ή οι επιπλοκές της (αιμορραγία, περικαρδίτιδα, εγκεφαλοπάθεια κ.λπ.) Υπερδοσολογία ή τοξικότητα φαρμάκων που μπορούν να διαλυθούν (σαλικυλικά, αιθυλενογλυκόλη, μεθανόλη κ.λπ.)
<b>Σχετικές ενδείξεις (σε απουσία απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών της οξείας νεφρικής βλάβης)</b>	Αιμοδυναμική αστάθεια Προχωρημένη δυσλειτουργία οργάνων εκτός των νεφρών (εγκέφαλος, καρδιά, πνεύμονες, ήπαρ και γαστρεντερική οδός) Ανάγκη χορήγησης μεγάλου όγκου υγρών (μαζική μετάγγιση, φάρμακα, διατροφική υποστήριξη κ.λπ.) Σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου
<b>Αντενδείξεις</b>	Άρνηση από τον ασθενή ή τον νόμιμο εκπρόσωπο του Ανεπάρκεια σε υποδομή ή εξειδικευμένο ανθρώπινο δυναμικό για τη διαχείριση της RRT
<b>Σχετικές αντενδείξεις</b>	Μάταιη πρόγνωση Ασθενής που λαμβάνει παρηγορητική φροντίδα

#### 4.2.Χρόνος έναρξης της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης

Αν και ο βέλτιστος χρόνος έναρξης της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης δεν είναι σαφής, η αναμονή για την εμφάνιση επιπλοκών λόγω της οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Μια

σειρά από παράγοντες μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης, όπως η αγγειακή πρόσβαση, η χορήγηση αντιπηκτικών, η υπόταση, οι αρρυθμίες και ο κίνδυνος εξάρτησης από τη νεφρική θεραπεία υποκατάστασης. Επιπρόσθετα η ανησυχία της εκτέλεσης μιας περιττής ιατρικής πρακτικής σε ασθενείς που ενδέχεται να ανακτήσουν τη νεφρική λειτουργία είναι ένας άλλος σημαντικός λόγος καθυστέρησης (Macedo & Mehta, 2016).

Έχει προταθεί ότι η πρόωμη εφαρμογή της RRT σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, ανεξάρτητα από την παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι ευεργετική, για παράδειγμα, τροποποιώντας τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φλεγμονωδών μεσολαβητών. Ωστόσο αυτή η πρόωμη πρακτική δεν περιορίσε την περαιτέρω βλάβη των οργάνων και παρέτεινε ακόμη και την ανάγκη για υποστήριξη οργάνων. Στον αντίποδα η καθυστέρηση έναρξης της RRT σχετίζεται με υψηλότερη θνησιμότητα και αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ. Με βάση αυτά τα δεδομένα, προς το παρόν δεν μπορούν να δοθούν σαφείς οδηγίες σχετικά με το πότε θα ξεκινήσει το RRT. Επιπλέον, οι όροι «πρόωμη» και «όψιμη» RRT είναι υποκειμενικοί και δεν υπάρχει ορισμός αναφοράς (Ronco et al., 2015).

*Πίνακας 8. Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την έναρξη της νεφρικής θεραπείας υποκατάστασης (Macedo & Mehta, 2016).*

<p><b>Σοβαρότητα και πορεία της ασθένειας</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σοβαρότητα και εξέλιξη της οξείας νεφρικής βλάβης</li> <li>• Επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης ορού</li> <li>• Ηλεκτρολύτες και οξεοβασικές διαταραχές</li> <li>• Ισορροπία υγρών και ένδειξη υπερφόρτωσης υγρών</li> <li>• Παραγωγή ούρων στο πλαίσιο της ισορροπίας των υγρών</li> <li>• Παρουσία άλλης σημαντικής δυσλειτουργίας που απαιτεί νεφρική υποστήριξη για τη βελτιστοποίηση της υγείας του ασθενούς</li> </ul>
<p><b>Αναγκαιότητα της διαδικασίας</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πιθανότητα αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας χωρίς RRT</li> <li>• Αιτιολογία και πιθανότητα αναστρεψιμότητας της οξείας νεφρικής βλάβης με βάση την τάση των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας</li> <li>• Η φύση και ο χρόνος της νεφρικής προσβολής</li> <li>• Υποκείμενο νόσημα και συννοσηρές καταστάσεις</li> <li>• Παρουσία ολιγουρίας</li> <li>• Ταυτόχρονη χρήση αγγειοσυσπαστικών</li> </ul>

<b>Κίνδυνοι που συνδέονται με τη διαδικασία</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επιπλοκές αγγειακής προσπέλασης (αιμορραγία, θρόμβωση)</li> <li>• Βακτηριαμία</li> <li>• Επιπλοκές λόγω της RRT</li> <li>• Ενδοδιαλυτική υπόταση</li> <li>• Υπερευαισθησία στο εξωσωματικό κύκλωμα</li> <li>• Κάθαρση ιχνοστοιχείων και αντιβιοτικών</li> </ul>
<b>Ματαιότητα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μικρές πιθανότητες επιβίωσης του ασθενούς</li> <li>• Ανησυχίες για την ποιότητα ζωής</li> </ul>
<b>Άλλες εκτιμήσεις</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οικογενειακές προτιμήσεις</li> <li>• Κόστος υγείας</li> <li>• Διαθεσιμότητα μηχανημάτων και νοσηλευτών</li> </ul>

### 4.3. Διακοπή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης

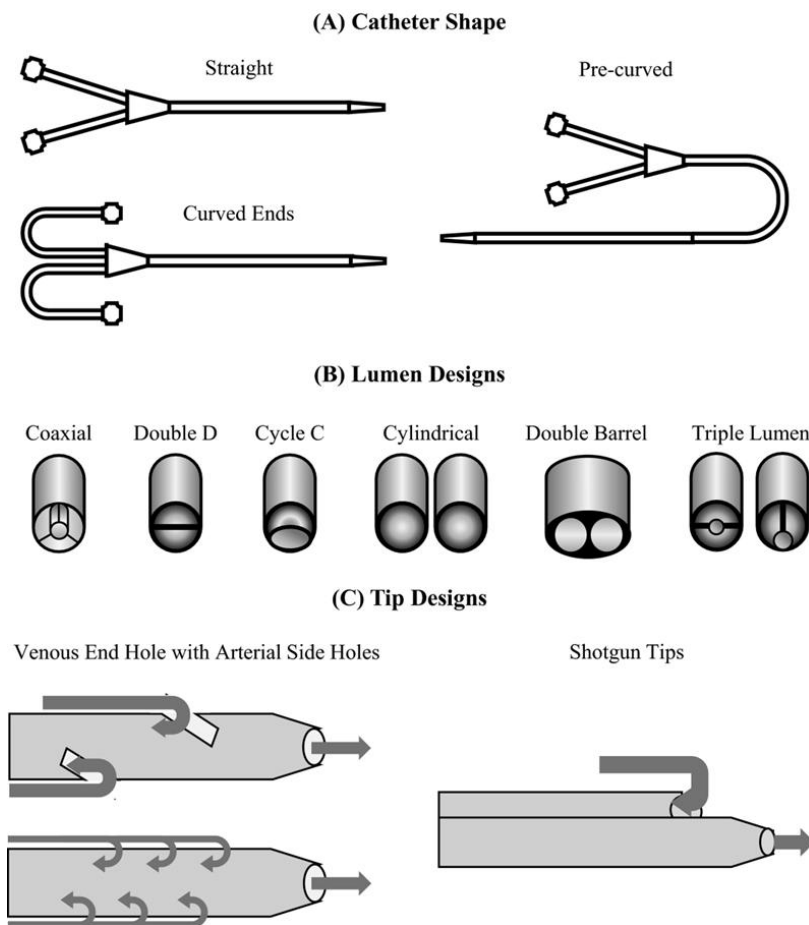
Υπάρχει ακόμη μεγαλύτερη έλλειψη δεδομένων σχετικά με το πότε πρέπει να διακοπεί η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η RRT μπορεί να διακοπεί όταν υπάρχει επαρκής βελτίωση στη νεφρική λειτουργία, αλλά ο τρόπος με τον οποίο μπορεί να αξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία, ενώ ο ασθενής εξακολουθεί να λαμβάνει RRT παραμένει ασαφές. Η τρέχουσα πρακτική προτείνει τη μέτρηση της παραγωγής των ούρων και των επιπέδων κρεατινίνης ορού με σταθερή δόση RRT και τον υπολογισμό της ενδογενούς κάθαρσης κρεατινίνης, χρησιμοποιώντας τόσο τις συγκεντρώσεις κρεατινίνης στα ούρα, όσο και στον ορό. Επί του παρόντος, η απόφαση σχετικά με τον κατάλληλο χρόνο για τη διακοπή της RRT είναι φυσικά πολύπλοκη, ενσωματώνει πολυάριθμες κλινικές μεταβλητές και νεφρικές λειτουργικές παραμέτρους και θα πρέπει να εξατομικεύεται (Schiffl, 2018).



## 5.Τεχνικές προϋποθέσεις για την έναρξη της Θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης

### 5.1.Φλεβική πρόσβαση

Για τη σύνδεση του ασθενούς με το μηχάνημα RRT απαιτείται η τοποθέτηση ενός ειδικά σχεδιασμένου καθετήρα διπλού αυλού σε μια κεντρική φλέβα, χρησιμοποιώντας την τεχνική Seldinger. Οι φλέβες που χρησιμοποιούνται κατά σειρά προτίμησης, σύμφωνα με τις οδηγίες του KDIGO, είναι η έσω σφαγίτιδα, η μηριαία ή η υποκλείδια. Η υποκλείδια φλέβα είναι η τρίτη επιλογή λόγω υψηλότερου κινδύνου θρόμβωσης και στένωσης. Οι αυλοί του καθετήρα επισημαίνονται και κωδικοποιούνται με χρωματική κωδικοποίηση ως η «αρτηριακή» (κόκκινη) γραμμή εισροής αίματος και η «φλεβική» (μπλε) γραμμή εκροής αίματος (Lameire & Kellum, 2013).



Εικόνα 7. Χαρακτηριστικά των καθετήρων RRT (Juncos et al., 2021).

Οι καθετήρες αιμοκάθαρσης ποικίλλουν σε υλικό, μέγεθος, αυλούς (αριθμός και σχήμα αυλού) και σχήμα. Οι καθετήρες αιμοκάθαρσης πρέπει να είναι επαρκώς άκαμπτοι, ώστε να επιτρέπουν την εύκολη εισαγωγή και να αποτρέπουν τη συμπίεση του αυλού, αλλά αρκετά μαλακοί ώστε να αποφεύγεται η συστροφή και οι βλάβες στο τοίχωμα του αγγείου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση θερμοευαίσθητων πολουρεθανών, οι οποίες είναι ημιάκαμπτες κατά την εισαγωγή, αλλά μαλακώνουν όταν εκτεθούν στη θερμοκρασία του σώματος (Girardot et al., 2018).

Οι καθετήρες πολουρεθάνης έχουν επίσης λεπτότερα τοιχώματα και επομένως μεγαλύτερους αυλούς, που έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερη αντίσταση στη ροή του αίματος. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε να μειωθεί η έκθεσή τους σε συμυκνωμένα αντισηπτικά με βάση την αιθανόλη, καθώς η επαφή με αυτές τις ουσίες αλλοιώνει το υλικό με την πάροδο του χρόνου. Οι καθετήρες αιμοκάθαρσης παρέχονται σε μια ποικιλία διαμέτρων και μήκους. Η διάμετρος των καθετήρων διπλού αυλού συνήθως ποικίλλει μεταξύ 11 και 14 French (1 Fr = 1/3 mm ή 1 mm = 3 Fr) και τα μήκη τους είναι συνήθως μεταξύ 12,5 και 24 cm (Niyyar & Chan, 2013).

## 5.2. Το σύστημα παρακολούθησης

Η ροή του αίματος εντός του κυκλώματος και του φίλτρου εξασφαλίζεται από μια περισταλτική αντλία κυλίνδρων. Οι πιέσεις του κυκλώματος παρακολουθούνται συνεχώς σε κάθε τμήμα του κυκλώματος (προ-αντλία ή πίεση πρόσβασης, προ-φίλτρο, εκροή). Επιπλέον, οι διαμεμβρανικές πιέσεις υπολογίζονται από το μηχάνημα προκειμένου να παρακολουθείται η διαδικασία πήξης του φίλτρου. Η πιο σημαντική πτυχή της βατότητας του φίλτρου είναι η διαδικασία της πόλωσης της συγκέντρωσης, η οποία είναι η συσσώρευση σωματιδίων (κυρίως πρωτεϊνικής φύσης) στο εσωτερικό μέρος της κοίλης ίνας, που οδηγεί σε προοδευτική μείωση της διαπερατότητας και της απόδοσης της μεμβράνης (Kakajiwala et al., 2017).

Πιθανές λύσεις για τη μείωση της πήξης του φίλτρου και της επιδείνωσης της διαπερατότητας της μεμβράνης είναι η μεγιστοποίηση του ρυθμού ροής του αίματος ( $Q_b$ ) και η βελτιστοποίηση του λόγου υπερδιήθησης/ροής αίματος (ποσοστό κλάσματος διήθησης FF- Filtration fraction %). Σήμερα, τιμές  $Q_b$  μεγαλύτερες από 200 mL/λεπτό είναι εύκολα επιτεύξιμες και συνιστώνται ποσοστά FF κάτω του 20%. Άλλες στρατηγικές, όπως αλλαγές στη δομή της ίνας (εσωτερική διάμετρος) και στη

γεωμετρία του φίλτρου (μήκος και αριθμός ινών), εξαρτώνται από τον κατασκευαστή (Ronco et al., 2015).

### **5.3.Το φίλτρο**

Οι τυπικές μηχανικές μονάδες RRT διαθέτουν εξωσωματικό κύκλωμα με ειδικό φίλτρο. Τα φίλτρα αποτελούνται από περίπου 10.000 κοίλες ίνες με διάμετρο περίπου 200 μm και πάχος μεμβράνης 20-50 μm. Το υλικό της μεμβράνης μπορεί να κατασκευαστεί είτε από κυτταρίνη, είτε από συνθετικά πολυμερή. Η βέλτιστη βιοσυμβατότητα είναι σημαντική για την πρόληψη της βλάβης στα ερυθρά αιμοσφαίρια και της ενεργοποίησης επαφής των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, είτε άμεσα, είτε μέσω της ενεργοποίησης του καταρράκτη πήξης και του συστήματος συμπληρώματος (Kokubo et al., 2015).

### **5.4.Οι μεμβράνες**

Μια μεμβράνη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης είναι ένα ημιπερατό φίλτρο με πόρους περίπου 35.000 Da. Κατά μήκος αυτής της μεμβράνης, μπορούν να πραγματοποιηθούν οι διαδικασίες της διάχυσης και της διήθησης. Η διάχυση ακολουθεί μια κλίση συγκέντρωσης και η διήθηση ακολουθεί μια διαβάθμιση υδροστατικής πίεσης (Honore & Srapen, 2018).

Οι μεμβράνες ποικίλλουν ανάλογα με τον αριθμό και το μέγεθος των πόρων, γεγονός που επηρεάζει τη διαπερατότητα και την κίνηση του ύδατος, για μια δεδομένη διαμεμβρανική πίεση, που αναφέρεται ως ροή. Διαφέρουν επίσης ως προς τον βαθμό στον οποίο προσροφούνται μεγαλύτερες διαλυμένες ουσίες, όπως φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Διατίθενται φίλτρα με διαφορετικές επιφάνειες και όγκους (Alvarez et al., 2019).

Στην αιμοδιήθηση και στην αιμοδιαδιήθηση χρησιμοποιούνται γενικά μεμβράνες υψηλής ροής για την αφαίρεση ουραιμικών τοξινών μεγαλύτερου μεγέθους. Οι μεμβράνες υψηλής ροής είναι γνωστές για την υψηλή παραγωγή υδροστατικής πίεσης, στην οποία οι ουραιμικές τοξίνες απομακρύνονται σημαντικά μαζί με το διήθημα του πλάσματος μέσω της μεταφοράς. Αυτές οι μεμβράνες πρέπει να διασφαλίζουν ότι το διήθημα περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις ουραιμικών τοξινών (Oshvandi et al., 2014).

## 5.5. Η αντιπηκτική αγωγή

Η ροή του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα προκαλεί ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και αυξάνεται η πιθανότητα πήξης του φίλτρου και του κυκλώματος. Τα αντιπηκτικά ενδείκνυνται για την καθυστέρηση της πήξης και για την επίτευξη αποδεκτής λειτουργικότητας για το κύκλωμα (περίπου 24 ώρες). Μια σειρά από παράγοντες μπορεί να καθορίσουν τις ανάγκες σε αντιπηκτικά κατά τη διάρκεια της RRT. Αυτοί είναι η μέθοδος (διακοπτόμενη, συνεχής), η εφαρμογή μεταφοράς ή διάχυσης, η επιλογή της μεμβράνης, η δόση της θεραπείας, η ροή του αίματος, οι συννοσηρότητες, ο αιματοκρίτης και η προ-αραίωση. Προτείνεται η αποφυγή πρόσθετης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή της πήξης ή πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή ασθενείς υπό συστηματική αντιπηκτική αγωγή για σχετιζόμενη κλινική πάθηση (Brandenburger et al., 2017).

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη εξακολουθεί να είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό. Τα κύρια πλεονεκτήματα της ηπαρίνης είναι το χαμηλό κόστος, η ευκολία χορήγησης, η απλή παρακολούθηση και η αναστρεψιμότητα με πρωταμίνη. Ο χρόνος ημιζώης της ηπαρίνης είναι περίπου 90 λεπτά, αυξάνοντας σε έως και 3 ώρες σε νεφρική ανεπάρκεια λόγω της συσσώρευσης μικρού μοριακού μεγέθους ουσιών. Ένα πιθανό σχήμα χορήγησης ηπαρίνης αποτελείται από μια δόση εφόδου 30 IU/kg ακολουθούμενη από έναν αρχικό ρυθμό 5 έως 10 IU/kg ανά ώρα σε ασθενείς με φυσιολογική πήξη. Εκτός από την αιμορραγία, άλλες παρενέργειες της ηπαρίνης περιλαμβάνουν την ανάπτυξη θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT-Heparin-Induced Thrombocytopenia) (Claudel et al., 2021).

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs- Low-Molecular-Weight Heparins) έχουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι της κλασσικής ηπαρίνης, όπως χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας (HIT), μικρότερη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (και των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων), μεγαλύτερη και πιο σταθερή βιοδιαθεσιμότητα, χωρίς μεταβολικές παρενέργειες. Ωστόσο, οι ηπαρίνες LMWH εξαλείφονται από τη RRT (Joannidis et al., 2007).

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη συστηματική χορήγηση ηπαρίνης προκάλεσαν το ενδιαφέρον για εναλλακτικές πρακτικές, όπως η χρήση κιτρικών αλάτων. Το κιτρικό νάτριο εγχέεται πριν το αίμα του ασθενούς εισέλθει στο κύκλωμα CRRT και

σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με το ιονισμένο ασβέστιο, αφαιρώντας αυτό το βασικό συστατικό από τις οδούς πήξης (Oudemans-van Straaten et al., 2011). Οι εξωσωματικές συγκεντρώσεις ασβεστίου μικρότερες από 0,35 mmol/L είναι συνήθως επαρκείς για τοπική αντιπηκτική δράση, που απαιτούν δόσεις κιτρικών περίπου 4 έως 6 mmol/L αίματος. Τα περισσότερα από τα σύμπλοκα κιτρικού ασβεστίου περνούν γρήγορα τη μεμβράνη του φίλτρου και χάνονται στον όγκο των εκροών. Το υπόλοιπο κιτρικό ασβέστιο εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και μεταβολίζεται στο ήπαρ, στους μύες και στα νεφρά, παράγοντας τρία μόρια διττανθρακικών για κάθε μόριο κιτρικού. Το κιτρικό, επομένως, μπορεί να έχει γενικές μεταβολικές συνέπειες (Tolwani & Wille, 2012). Για παράδειγμα, παρουσία σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, μπορεί να εμφανιστεί συσσώρευση κιτρικών και ανιχνεύεται καλύτερα από τη συνολική αναλογία ασβεστίου προς ιονισμένο ασβέστιο - μια αναλογία μεγαλύτερη από 2,5 υποδηλώνει σύνδρομο συσσώρευσης κιτρικών και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Οι πρόσθετες εγχύσεις ασβεστίου αντισταθμίζουν τις εξωσωματικές απώλειες στο κύκλωμα, διατηρώντας τα φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου του ασθενούς (Tovey et al., 2013).

Αν και οι οδηγίες KDIGO προτείνουν ότι το κιτρικό άλας χρησιμοποιείται για όλους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις και η ηπαρίνη για άλλους ασθενείς, ορισμένοι προτιμούν να διατηρούν την ηπαρίνη ως θεραπεία πρώτης επιλογής, ειδικά για μονάδες που χρησιμοποιούν RRT λιγότερο συχνά (Lameire & Kellum, 2013).

## **5.6. Το διάλυμα πλήρωσης του φλεβικού καθετήρα**

Ένα διάλυμα πλήρωσης χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης του καθετήρα και του κινδύνου λοίμωξης, μετά το τέλος της θεραπείας υποκατάστασης και την αποσύνδεση του μηχανήματος RRT. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα διαλύματα, όπως η ηπαρίνη (1.000 U·mL<sup>-1</sup> έως 10.000 U·mL<sup>-1</sup>), το κιτρικό (4-47%) και ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστού. Η ηπαρίνη και το κιτρικό είναι ισοδύναμα στη διατήρηση της βατότητας. Η ηπαρίνη ενέχει περαιτέρω κίνδυνο θρομβοπενίας που προκαλείται από την ηπαρίνη και το κιτρικό ενέχει κίνδυνο μεταλλικής γεύσης και περιστοματικής παραισθησίας (Arechabala et al., 2018).

## **6.Επιπλοκές της Θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης**

Η ένταξη ενός ασθενούς σε ένα πρόγραμμα RRT συχνά περιορίζεται από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μιας σειράς επιπλοκών. Επιπλοκές όπως η αιμορραγία, η λοίμωξη και ο πνευμοθώρακας μπορεί να προκληθούν από την τοποθέτηση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και από την αντιπηκτική αγωγή για τη διατήρηση του κυκλώματος και του φίλτρου. Επιπλέον, επιπλοκές όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η ταχυκαρδία και άλλες αρρυθμίες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της RRT και να επιδεινώσουν την κλινική κατάσταση ή να καθυστερήσουν την ανάρρωση του ασθενούς (An et al., 2021).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα μικροθρεπτικά συστατικά, τα ιχνοστοιχεία και τα θεραπευτικά φάρμακα μπορούν να απομακρυνθούν ταχύτερα μέσω της RRT, με αποτέλεσμα χαμηλές ή ασυνεπείς συγκεντρώσεις στο αίμα και τους ιστούς και τελικά απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Ενδεικτικά σε σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη, που απαιτεί RRT λόγω σήψης, ο πιο σημαντικός θεραπευτικός στόχος είναι η κατάλληλη χρήση αντιβιοτικών. Εάν η συγκέντρωση των αντιβιοτικών στο αίμα δεν διατηρηθεί, μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση του ασθενούς (Ostermann et al., 2016).

Κατά τη διάρκεια εφαρμογής μιας συνεδρίας RRT σε ένα ασθενή, μπορεί να εμφανιστούν μια σειρά από επιπλοκές, όπως οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, τα υποτασικά επεισόδια, οι λοιμώξεις, η αιμορραγία και η υποθερμία. Παρά το χαμηλό ρυθμό υπερδιήθησης, αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μπορεί να μην ανέχονται τον ρυθμό αφαίρεσης του ύδατος, που είναι απαραίτητος για την επίτευξη της επιθυμητής ισορροπίας υγρών (Tandukar & Palevsky, 2019).

### **6.1.Υποτασικά επεισόδια**

Ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη ικανότητα αναπλήρωσης, όπως στη διαβητική νευροπάθεια, στην καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, στη διαστολική δυσλειτουργία και στη σήψη, η αυξημένη απομάκρυνση υγρών είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για υπόταση. Τα επεισόδια υπότασης μπορεί συμβάλλουν στην καθυστερημένη αποκατάσταση των νεφρών. Παρουσία ισχαιμίας, η αγγείωση των φυσιολογικών νεφρών ανταποκρίνεται με αγγειοδιαστολή ως μέρος της αυτορυθμιστικής απόκρισης για τη διατήρηση της νεφρικής ροής του αίματος και της

σπειραματικής διήθησης. Σε οξεία σωληναριακή νέκρωση, η αυτορρύθμιση είναι εξασθενημένη. Ως αποτέλεσμα, είναι πιο πιθανό να συμβεί ισχαιμική σωληναριακή βλάβη, καθυστερώντας έτσι την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (Deera & Muralidhar, 2012).

## **6.2.Υποθερμία**

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε RRT παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για υποθερμία, καθώς το αίμα κυκλοφορεί στο κύκλωμα εξωσωματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η υποθερμία που προκαλείται από τη RRT μπορεί να συγκαλύψει την παρουσία πυρετού. Έτσι στις περιπτώσεις που ένας ασθενής υποβάλλεται σε RRT, η θερμοκρασία είναι ένας αναξιόπιστος δείκτης φλεγμονής και μόλυνσης. Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται θερμαντήρες αίματος, ενσωματωμένοι το κύκλωμα. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν η προκλητή υποθερμία είναι επιβλαβής ή ωφέλιμη, συμβάλλοντας στη μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου, στην αιμοδυναμική σταθερότητα και στη εγκεφαλική προστασία (Morsch et al., 2021).

## **6.3.Ηλεκτρολύτες διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας**

Η συχνότητα των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ιδιαίτερα της υπασβεστιαμίας, της υποφωσφαταιμίας και της υποκαλιαιμίας μπορεί να είναι υψηλή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε RRT. Η υποφωσφαταιμία είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή, που εμφανίζεται στο 65% των ασθενών, που υποβάλλονται σε υψηλής έντασης RRT. Η κάθαρση των φωσφορικών αλάτων είναι σημαντικά υψηλή, λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους των πόρων του φίλτρου και λόγω της συνεχούς διαμερισματικής μεταφοράς. Η υποφωσφαταιμία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης, σε ραβδομύωση, σε αδυναμία των αναπνευστικών μυών και στην δυσλειτουργία κοκκιοκυττάρων, με πιθανότητες για συχνότερη εμφάνιση λοιμώξεων. Διάφορες μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της υποφωσφαταιμίας, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής διατροφής με υψηλές συγκεντρώσεις φωσφόρου και της ενδοφλέβιας αναπλήρωσης με φωσφορικό νάτριο (Bellomo et al., 2014).

Η υπομαγνησιαιμία είναι μια άλλη συχνή επιπλοκή της παρατεταμένης χρήσης της RRT. Τα περισσότερα διαθέσιμα διαλύματα περιέχουν μαγνήσιο, αλλά δεν περιέχουν φωσφορικά. Μπορεί να χρειαστεί να προστεθεί επιπλέον μαγνήσιο στο υγρό διαπίδυσης ή στο υγρό υποκατάστασης για τη διατήρηση της ισορροπίας (Di Mario et al., 2021).

Επιπλέον, οι διαταραχές νατρίου και οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας μπορούν να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της RRT και θα πρέπει αυτές οι παράμετροι να παρακολουθούνται κάθε 6 έως 8 ώρες. Συνήθως απαιτείται διόρθωση της υπερκαλιαιμίας, της υπονατρίαμίας και της υπερνατρίαμίας (Claire-Del Granado et al., 2012).

Η χρήση 4% κιτρικού νατρίου, ως αντιπηκτικό για το κύκλωμα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολικό φορτίο νατρίου και υπερνατρίαμια. Καθώς το κιτρικό μεταβολίζεται σε διττανθρακικά, μπορεί να υπάρξει μεταβολική αλκάλωση κατά τη διάρκεια ή μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Αντίθετα, η μεταβολική οξέωση μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να μεταβολίσουν το κιτρικό που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή κακή περιφερική αιμάτωση. Η συσσώρευση του κιτρικού μπορεί να αναγνωριστεί έγκαιρα από τις τιμές του ασβεστίου στα δείγματα των αερίων του αρτηριακού αίματος (Yessayan et al., 2016).



## **7.Το περιβάλλον εφαρμογής της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης**

Η διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης με την εφαρμογή της νεφρικής υποκατάστασης ορίζεται εντός του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και στις περισσότερες περιπτώσεις στο περιβάλλον της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (Shaikhouni et al., 2022). Αναγκαστικά, όλες αυτές οι αποφάσεις θα ληφθούν σε ένα μοναδικό νοσοκομειακό περιβάλλον με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, τα οποία αλληλεξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τον διαθέσιμο εξοπλισμό. Έτσι, η διαθεσιμότητα του νοσηλευτικού προσωπικού και η εκπαίδευσή του, η θεσμική υποστήριξη, η ποιότητα των πολιτικών και των διαδικασιών και οι αποφάσεις για το κόστος θα είναι καθοριστικοί παράγοντες για το τι μπορεί και τι δεν μπορεί να γίνει σε κάθε περίπτωση (Mosadeghrad, 2014).

Δεδομένης της αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφορετικών ομάδων επαγγελματιών υγείας, η επικοινωνία είναι απαραίτητη για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων. Μια τέτοια αλληλεπίδραση θα απαιτήσει τη χρήση μιας σαφώς καθορισμένης κοινής γλώσσας, και ως εκ τούτου, συνιστάται η χρήση της πιο πρόσφατα εναρμονισμένης ορολογίας (Villa et al., 2016).

Η επιτυχία στην εφαρμογή της θεραπείας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης δεν εξαρτάται μόνο από τη διαθεσιμότητα και τις τεχνολογικές εξελίξεις, αλλά από την ανάπτυξη άριστων προγραμμάτων, όπου η παρέμβαση εξειδικευμένων γιατρών και άρτια εκπαιδευμένων νοσηλευτών αλληλοσυμπληρώνονται. Οι εξειδικευμένες ομάδες επιτρέπουν μια τυποποιημένη φροντίδα με την υψηλότερη ποιότητα ασφάλειας, διευκολύνοντας την αναγνώριση συγκεκριμένων αναγκών στον κρίσιμο πληθυσμό με οξεία νεφρική βλάβη, βελτιώνοντας τη λήψη αποφάσεων και την εξατομικευμένη διαχείριση (Bagshaw et al., 2017).

Το 1998, οι Ronco και Bellomo εισήγαγαν τον όρο «κρίσιμη νεφρολογία» για να τονίσουν τη σημασία μιας πολυεπιστημονικής προσέγγισης στον βαρέως πάσχοντα ασθενή με οξεία νεφρική βλάβη, δίνοντας έμφαση στην ανάγκη εκπαίδευσης, συνεργασίας και επικοινωνίας μεταξύ των διαφόρων κλινικών ομάδων (Ronco & Bellomo, 1998).

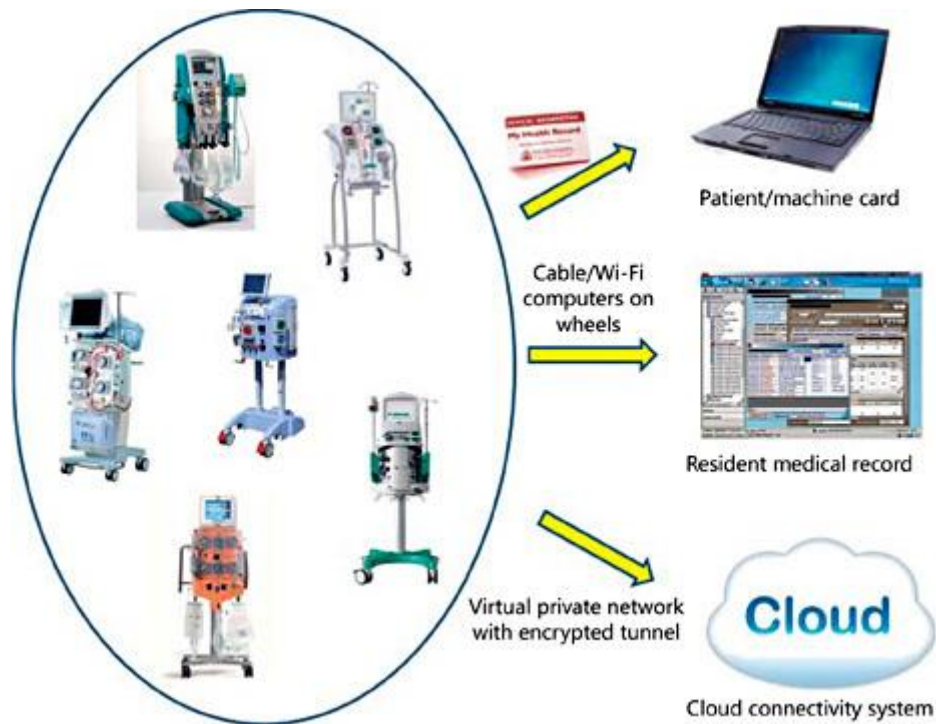
Σε αυτό το περιβάλλον διεπιστημονικής προσέγγισης της RRT, σημαντικό ρόλο έχει το νοσηλευτικό προσωπικό. Ειδικότερα οι νοσηλευτές -τριες που εφαρμόζουν τη συνεχή νεφρική υποκατάσταση έχουν την 24ωρη ευθύνη για τη φροντίδα και διαχείριση των ασθενών. Με βάση τα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία, εντοπίζονται 4 βασικοί τομείς νοσηλευτικών παρεμβάσεων, κατά την εφαρμογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Ο πρώτος τομέας εστιάζει στην ενδεδειγμένη και συνεχή αξιολόγηση του ασθενούς, με σκοπό να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής λαμβάνει με τον καταλληλότερο τρόπο τη θεραπεία RRT. Ο δεύτερος τομέας αναφέρεται στην σημασία της αγγειακής πρόσβασης. Ο νοσηλευτής -τρια έχει την ευθύνη της φροντίδας της αγγειακής πρόσβασης κάθε τύπου και αυτή η φροντίδα έχει άμεση σχέση με την ποιότητα της παρεχόμενης RRT και με την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών για τον ασθενή, όπως είναι οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με τους φλεβικούς καθετήρες και τα θρομβωτικά επεισόδια που σχετίζονται με αυτούς. Ο τρίτος τομέας υπογραμμίζει τη σημασία των νοσηλευτικών ενεργειών που πρέπει να αποφεύγονται, ώστε να εξασφαλίζεται η συνέχεια της RRT. Η αποφυγή αυτών των διακοπών επιτρέπουν στον ασθενή να λάβει το μέγιστο όφελος από τη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Όλες οι νοσηλευτικές πρακτικές προγραμματίζονται και προσαρμόζονται στις χρονικές και χωρικές απαιτήσεις της RRT, με το σκεπτικό της αδιάληπτης εφαρμογής της. Καθώς η RRT είναι μια πολύπλοκη εξωσωματική διαδικασία, ο τέταρτος τομέας αναφέρεται στις κύριες επιπλοκές που σχετίζεται με την RRT, όπως η αιμοδυναμική αστάθεια, οι λοιμώξεις και η υποθερμία. Σημαντική νοσηλευτική ευθύνη είναι η ελαχιστοποίηση αυτών των επιπλοκών και η διατήρηση της ασφάλειας των ασθενών (Richardson & Whatmore, 2016).

## 8.Μελλοντικές εξελίξεις

Η εφαρμογή των μεθόδων νεφρικής υποκατάστασης υποστηρίζεται συνεχώς από τεχνολογικές βελτιώσεις στο υλικό και το λογισμικό των παρεχόμενων μέσων. Αυτές οι νεότερες τεχνολογικές βελτιώσεις παρέχουν καθοδήγηση σε διάφορες πτυχές της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της στάθμισης της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας υποκατάστασης, των δεδομένων των πιέσεων του κυκλώματος και καλύτερης ρύθμισης των υγρών (Neri et al., 2016).

Οι σύγχρονες πρακτικές στις θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης περιλαμβάνουν ειδικούς βρόχους ανατροφοδότησης, με σκοπό την αξιολόγηση της παρεχόμενης θεραπείας. Τα συστήματα παρακολούθησης και συλλογής δεδομένων, που βασίζονται σε διάφορες πλατφόρμες συνδεσιμότητας, βοηθούν τους γιατρούς να εκτιμήσουν το βαθμό επίτευξης των θεραπευτικών στόχων και συγχρόνως παρέχουν τη δυνατότητα τροποποιήσεων των παραμέτρων, με βάση ενημερωμένους κλινικούς στόχους. Ο χρόνος και η ταχύτητα της ανάδρασης καθορίζονται από την αυξημένη συχνότητα ανάκτησης και αξιολόγησης των δεδομένων. Επιπλέον τα ενσωματωμένα αρχεία των ασθενών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό, όχι μόνο προβλημάτων σε μεμονωμένες θεραπείες, αλλά και των μη βέλτιστων πολιτικών και διαδικασιών σε ολόκληρο τον πληθυσμό του κέντρου. Ένας βρόχος βιοανάδρασης μπορεί λειτουργεί αυτόματα (όπως στα σύγχρονα μηχανήματα χρόνιας αιμοκάθαρσης, όπου η υπερδιήθηση και η συγκέντρωση νατρίου του διηθήματος τροποποιούνται αυτόματα με βάση τη διακύμανση του όγκου του αίματος) ή να προβάλλεται η πρόταση στην οθόνη του μηχανήματος. Σε αυτήν την τελευταία περίπτωση, κάθε ενέργεια ανάδρασης πρέπει είτε να είναι εξουσιοδοτημένη, είτε να υλοποιείται χειροκίνητα (Cerdá et al., 2016).

Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή η θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να αποφεύγει τις αιφνίδιες και έντονες διακυμάνσεις των φυσιολογικών παραμέτρων και να επιτρέπει την αργή και ακριβή διόρθωση των ανισορροπιών των υγρών, των ηλεκτρολυτών και του μεταβολισμού. Για την αποφυγή επιπλοκών, τα συστήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα μετρούν συνεχώς διάφορες αιμοδυναμικές και βιοχημικές παραμέτρους (Cerdá et al., 2016).



Εικόνα 8. Συλλογή δεδομένων RRT (Cerdá et al., 2016).

Τα δεδομένα συλλέγονται και αποθηκεύονται σε ηλεκτρονικά αρχεία (EMR- Electronic Health Record) και μπορούν να αξιολογηθούν από ειδικά σχεδιασμένους ηλεκτρονικούς ανιχνευτές, οι οποίοι ενδέχεται να προειδοποιούν τους κλινικούς γιατρούς σχετικά με επικίνδυνες τάσεις ή ανεπιθύμητες επιπτώσεις της RRT. Οι λύσεις στο πρόβλημα μπορεί να παρατίθενται ως προτάσεις ή ακόμη και να ανατροφοδοτούνται αυτόματα στις συσκευές RRT. Η ανατροφοδότηση μπορεί να απαιτεί χειροκίνητη εφαρμογή της απαραίτητης αλλαγής από νοσηλευτή ή ιατρό, ή να λειτουργεί αυτόματα. Αυτές οι διαδικασίες θα απαιτήσουν ενδελεχή επικύρωση (Cerdá et al., 2016).

## Συμπεράσματα

Παρά τις σημαντικές προόδους στη διάγνωση και τη θεραπεία της οξείας νεφρικής βλάβης, αυτή η κατάσταση παραμένει συνδεδεμένη με σημαντικά υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ακόμη και στη σύγχρονη εποχή. Μια σειρά από νέες μεθόδους εξωσωματικής νεφρικής υποστήριξης έχουν αναπτυχθεί, με σκοπό την υποκατάσταση και υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας, πέρα από τις κλασσικές μεθόδους νεφρικής υποστήριξης. Τα σύγχρονα μηχανήματα νεφρικής υποκατάσταση παρέχουν πολλαπλές δυνατότητες, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν με διαφορετικά κυκλώματα και φίλτρα, για την υποστήριξη της λειτουργίας των νεφρών, της καρδιάς, του ήπατος και των πνευμόνων. Μαζί με τις τεχνολογικές εξελίξεις, τα οργανωτικά ζητήματα σε επίπεδο νοσοκομειακών ιδρυμάτων, η εκπαίδευση του προσωπικού και η γνώση των εμπλεκόμενων ιατρών και νοσηλευτών πρέπει συνεχώς να βελτιώνονται, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της νεφρικής υποκατάστασης.

## Βιβλιογραφία

1. Alvarez, G., Chrusch, C., Hulme, T., Posadas-Calleja, JG. (2019). Renal replacement therapy: a practical update. *Can J Anaesth.*, 66(5):593-604.
2. An, JN., Kim, SG., Song, YR. (2021). When and why to start continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Res Clin Pract.*, 40(4):566-577.
3. Arechabala, MC., Catoni, MI., Claro, JC., Rojas, NP., Rubio, ME., Calvo, MA., Letelier, LM. (2018). Antimicrobial lock solutions for preventing catheter-related infections in haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 4(4):CD010597.
4. Bagshaw, SM., Darmon, M., Ostermann, M., Finkelstein, FO., Wald, R., Tolwani, AJ., Goldstein, SL., Gattas, DJ., Uchino, S., Hoste, EA., Gaudry, S. (2017). Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.*, 43(6):841-854.
5. Bairey Merz, CN., Dember, LM., Ingelfinger, JR., Vinson, A., Neugarten, J., Sandberg, KL., Sullivan, JC., Maric-Bilkan, C., Rankin, TL., Kimmel, PL., Star, RA; participants of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop on “Sex and the Kidneys”. (2019). Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities. *Nat Rev Nephrol.*, 15(12):776-783.
6. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. (2004). Acute renal failure—Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit. Care*, 8:R204–R212.
7. Bellomo, R., Cass, A., Cole, L., Finfer, S., Gallagher, M., Kim, I., Lee, J., Lo, S., McArthur, C., McGuinness, S., Norton, R., Myburgh, J., Scheinkestel, C. (2014). The relationship between hypophosphataemia and outcomes during low-intensity and high-intensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Resusc.*, 16:34-41.
8. Bellomo, R., Kellum, JA., Ronco, C., Wald, R., Martensson, J., Maiden, M., Bagshaw, SM., Glassford, NJ., Lankadeva, Y., Vaara, ST., Schneider, A. (2017). Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.*, 43(6):816-828.
9. Benison, S., Barger, AC., Wolfe, EL., Walter, B. (1991). Cannon and the mystery of shock: a study of Anglo-American co-operation in World War I. *Med Hist.*, 35(2):216-49.

10. Bihorac, A. (2015). Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution. *Nephron*, 131:118-122.
11. Bonventre, J., Yang, L. (2011). Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.*, 121(11):4210–4221.
12. Bouchard, J., Soroko, SB., Chertow, GM., Himmelfarb, J., Ikizler, TA., Paganini, EP., Mehta, RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. (2009). Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.*,76(4):422-7.
13. Brandenburger, T., Dimski, T., Slowinski, T., Kindgen-Milles, D. (2017). Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31(3):387-401.
14. Burgner, A., Golper, T. (2021). Walkaway PIRRT (as SLED) for Acute Kidney Injury. *CJASN*, 16:138–140.
15. Carlstrom, M., Wilcox, CS., Arendshorst, WJ. (2015). Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev.*, 95(2):405–511.
16. Cerdá, J., Baldwin, I., Honore, PM., Villa, G., Kellum, JA., Ronco, C; ADQI Consensus Group. Role of Technology for the Management of AKI in Critically Ill Patients. (2016). From Adoptive Technology to Precision Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.*,42(3):248-65.
17. Cerdá, J., Ronco, C. (2009). Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Semin Dial.*,22(2):114-22.
18. Chan, RJ., Helmeczi, W., Canney, M., Clark, EG. (2022). Management of Intermittent Hemodialysis in the Critically Ill Patient. *Clin J Am Soc Nephrol.*, CJN.04000422.
19. Chawla, L.S., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S.L., Siew, E.D., Bagshaw, S.M., Bittleman, D., Cruz, D., Endre, Z., Fitzgerald, R.L., (2017). Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.*,13, 241–257.
20. Chertow G., Burdick E., Honour M., Bonventre J., Bates D. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*,16:3365–3370.
21. Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., Kashani, K. (2016). Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Kidney’s Perspective. *J. Ren. Inj. Prev.*, 5:1–7.

22. Clark, E., Wald, R., Walsh, M., Bagshaw, SM., Canadian Acute Kidney Injury (CANAKI). (2012). Investigators Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury: a survey of nephrologists and intensivists in Canada. *Nephrol Dial Transplant.*, 27:2761–2767.
23. Claudel, SE., Miles, LA., Murea, M. (2021). Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Semin Dial.*, 34(2):103-115.
24. Claire-Del Granado, R., Bouchard, J. (2012). Acid-base and electrolyte abnormalities during renal support for acute kidney injury: recognition and management. *Blood Purif.*, 34(2):186-93.
25. Clec'h, C., Darmon, M., Lautrette, A., Chemouni, F., Azoulay, E., Schwebel, C., Dumenil, AS., Garrouste-Org, O., Goldgran-Toledano, D., Cohen, Y., Timsit, JF. (2012). Efficacy of renal replacement therapy in critically ill patients: a propensity analysis. *Crit Care*, 16:R236.
26. Cullis, B., Abdelraheem, M., Abrahams, G., Balbi, A., Cruz, DN., Frishberg, Y., Koch, V., McCulloch, M., Numanoglu, A., Nourse, P., Pecoits-Filho, R., Ponce, D., Warady, B., Yeates, K., Finkelstein, FO. (2014). Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit Dial Int.*, 34(5):494-517.
27. De Rosa, S., Samoni, S., Ronco, C. (2016). Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Crit Care*, 20: 69.
28. Deepa, C., Muralidhar, K. (2012). Renal replacement therapy in ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.*, 28(3):386-96.
29. Deepak, J., Aggarwal- Promil, J., Chhabra, P. (2017). Cardiorenal Syndrome: A Physician Perspective. *Arch Clin Nephrol.*, 3(1): 013-017.
30. Denic A., Lieske JC., Chakkerla HA., Poggio ED., Alexander MP., Singh P., Kremers WK., Lerman LO., Rule AD. (2017a). The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol.*, 28(1):313-320.
31. Denic, A., Mathew, J., Lerman, LO., Lieske, JC., Larson, JJ., Alexander, MP., Poggio, E., Glassock, RJ., Rule, AD. (2017). Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med.*, 376(24):2349-2357.
32. Di Mario, F., Regolisti, G., Greco, P., Maccari, C., Superchi, E., Morabito, S., Pistolesi, V., Fiaccadori, E. (2021). Prevention of hypomagnesemia in critically ill patients with acute kidney injury on continuous kidney replacement therapy: the role of early supplementation and close monitoring. *J Nephrol.*, 34(4):1271-1279.



33. Duann, P., Lianos, EA., Ma, J., Lin, PH. (2016). Autophagy, Innate Immunity and Tissue Repair in Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.*, 17(5):662.
34. Edrees, F., Li, T., Vijayan, A. (2016). Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23 (3):195-202.
35. Eknoyan, G. (2008). Emergence of the concept of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.*,15(3):308-13.
36. Fathima, N., Kashif, T., Janapala, RN., Jayaraj, JS., Qaseem, A. (2019). Single-best Choice Between Intermittent Versus Continuous Renal Replacement Therapy: A Review. *Cureus*, 11(9):e5558.
37. Ficheux, A., Ronco, C., Brunet, P., Argiles, A. (2015). The ultrafiltration coefficient: this old 'grand inconnu' in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.*, 30(2):204-8.
38. Fleming, GM. (2011). Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis*, 7(1):2-12.
39. Flythe, JE. (2016). Ultrafiltration rate clinical performance measures: ready for primetime? *Semin Dial.*,29(6):425–434.
40. Gaiao, S., Finkelstein, FO., De Cal, M., Ronco, C., Cruz, DN. (2012). Acute kidney injury: are we biased against peritoneal dialysis? *Perit Dial Int.*, 32:351–5.
41. Gameiro, J., Agapito Fonseca, J., Jorge, S., Lopes, J. (2018). Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 7(10):2077-0383.
42. Gaudry, S., Palevsky, PM., Dreyfuss, D. (2022). Extracorporeal kidney-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med.*, 386: 964–975.
43. Gemmell, L., Docking, R., Black, E. (2017). Renal replacement therapy in critical care. *BJA Education*, 17(3):88–93.
44. Gibney, RT. (2016). Continuous renal replacement therapy and intermittent hemodialysis in acute kidney injury: equivalent or complementary? *J Thorac Dis.*, 8(9):2397-2399.
45. Girardot, T., Monard, C., Rimmelé, T. (2018). Dialysis catheters in the ICU: selection, insertion and maintenance. *Curr Opin Crit Care*, 24(6):469-475.
46. Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, MF., Bashir, K. (2022). *Acute Kidney Injury*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
47. Griffin, BR., Faubel, S., Edelstein, CL. (2019). Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit.*, 41: 213–26.

48. Harty, J. (2014). Prevention and management of acute kidney injury. *Ulster Med J.*, 83(3):149-57.
49. Hernández, G., Teboul, J.-L., Bakker, J. (2019). Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med.*,45, 687–689.
50. Honore, PM., Spapen, HD. (2018). What a Clinician Should Know About a Renal Replacement Membrane? *J Transl Int Med.*, 6(2):62-65.
51. Hoste, EAJ., Kellum, JA., Selby, NM., Zarbock, A., Palevsky, PM., Bagshaw, SM., Goldstein, SL., Cerdá, J., Chawla, LS. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.*, 14(10):607-625.
52. Hsu, RK., Siew, ED. (2017). The growth of AKI: half empty or half full, it's the size of the glass that matters. *Kidney Int.*, 92(3):550-553.
53. Joannidis, M., Kountchev, J., Rauchenzauner, M., Schusterschitz, N., Ulmer, H., Mayr, A., Bellmann, R. (2007). Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med.*, 33:1571–1579.
54. Juncos, LA., Chandrashekar, K., Karakala, N., Baldwin, I. (2021). Vascular access, membranes and circuit for CRRT. *Semin Dial.*,34(6):406-415.
55. Kakajiwala, A, Jemielita, T, Hughes, JZ, Windt, K, Denburg, M, Goldstein, SL, Laskin, B. (2017). Membrane pressures predict clotting of pediatric continuous renal replacement therapy circuits. *Pediatr Nephrol.*, 32(7):1251-1261.
56. Karkar, A., Ronco, C. (2020). Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care*, 10(1):32.
57. Kato, R., Pinsky, M.R. (2015). Personalizing blood pressure management in septic shock. *Ann. Intensive Care*,5, 41.
58. Kellum, JA. (2015). Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. *Crit Care Clin.*, 31(4):621-32.
59. Kellum, JA., Ronco, C. (2011). Controversies in acute kidney injury: the 2011 Brussels Roundtable. *Crit Care*,15:155.
60. Kellum. JA, Romagnani. P, Ashuntantang. G, Ronco. C, Zarbock. A, Anders. HJ. (2021). Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*, 15;7(1):52.
61. Khanna, R. (2017). Solute and Water Transport in Peritoneal Dialysis: A Case-Based Primer. *Am J Kidney Dis.*, 69(3):461-472.
62. Kher, V., Srisawat, N., Noiri, E., Benghanem Gharbi, M., Shetty, MS., Yang, L., Bagga, A., Chakravarthi, R., Mehta, R; Acute Disease Quality Initiative (ADQI)

- Consensus Group. (2017). Prevention and Therapy of Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney Int Rep.*, 2(4):544–58.
63. Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.*,120:c179–c184.
64. Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO. (2012). Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.*,2:1–138.
65. Kokubo, K., Kurihara, Y., Kobayashi, K., Tsukao, H., Kobayashi, H. (2015). Evaluation of the biocompatibility of dialysis membranes. *Blood Purif*, 40: 293-7.
66. Kramer P., Schrader J., Bohnsack W., Grieben G., Gröne H.J., Scheler F. (1981). Continuous arteriovenous haemofiltration. A new kidney replacement therapy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.*,18: 743–749.
67. Kulkarni, AP., Bhosale, SJ.(2020). Epidemiology and Pathogenesis of Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patients. *Indian J Crit Care Med.*, 24(Suppl 3):S84-S89.
68. Lameire, N., Kellum, JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. (2013). Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care*, 17(1):205.
69. Langston, C., Eatroff, A. (2016). Acute Kidney Injury. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*, 7(1):483–98.
70. Lehner, GF., Forni, LG., Joannidis, M. (2016). Oliguria and Biomarkers of Acute Kidney Injury: Star Struck Lovers or Strangers in the Night? *Nephron*, 134(3):183-190.
71. Lewington, A. J., Cerdá, J. & Mehta, R. L. (2013). Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.*, 84:457–467.
72. Macedo, E., Mehta, RL. (2016). Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.*, 68(4):645-657.
73. Makris, K., Spanou, L. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.*, 37(2):85-98.
74. Martin, GS., Bassett, P. (2019). Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 50:144–54.

75. Matuszkiewicz-Rowińska, J., Małyszko, J. (2020). Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality. *Pol Arch Intern Med.*, 130: 1074-1080.
76. McMahon, B.A., Koyner, J. L. (2016). Risk stratification for acute kidney injury: Are biomarkers enough? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23, 167–178.
77. Md Ralib, A., Pickering, JW., Shaw, GM., Endre, ZH. (2013). The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care*, 17:112.
78. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., Levin A. (2007). Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care*, 11:R31.
79. Mehta, RL., Burdmann, EA., Cerdá, J., Feehally, J., Finkelstein, F., García-García, G., Godin, M., Jha, V., Lameire, NH., Levin, NW., Lewington, A., Lombardi, R., Macedo, E., Rocco, M., Aronoff-Spencer, E., Tonelli, M., Zhang, J., Remuzzi, G. (2016). Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 387(10032):2017-25.
80. Moledina, D.G., Parikh, C.R. (2018). Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin. Nephrol.*,38:3–11.
81. Montomoli J., Donati A., Ince C. (2019). Acute Kidney Injury and Fluid Resuscitation in Septic Patients: Are We Protecting the Kidney? *Nephron*, 143(3):170-173.
82. Moore, PK., Hsu, RK., Liu, KD. (2018). Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.*, 72(1):136-148.
83. Moresco, RN., Bochi, GV., Stein, CS., De Carvalho, JAM., Cembranel, BM., Bollick, YS. (2018). Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.*, 487:15-21.
84. Morsch, CMF., Haas, JS., Plotnick, R., Cavalcanti, TC., Cardoso, PC., Pilger, T., Silveira, JTD., Thomé, FS. (2021). Hypothermia related to continuous renal replacement therapy: incidence and associated factors. *Rev Bras Ter Intensiva*, 33(1):111-118.
85. Mosadeghrad, AM. (2014). Factors influencing healthcare service quality. *Int J Health Policy Manag.*,3(2):77-89.
86. Neri, M., Villa, G., Garzotto, F., Bagshaw, S., Bellomo, R., Cerda, J., Ferrari, F., Guggia, S., Joannidis, M., Kellum, J., Kim, JC., Mehta, RL., Ricci, Z., Trevisani,

- A., Marafon, S., Clark, WR., Vincent, JL., Ronco, C. (2016). Nomenclature Standardization Initiative (NSI) alliance. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*, 20(1):318.
87. Niyayar, VD., Chan, MR. (2013). Interventional nephrology: catheter dysfunction—Prevention and troubleshooting. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 8(7):1234-1243.
88. Oshvandi, K., Kavyannejad, R., Borzuo, S.R., Gholyaf, M. (2014). High-Flux and Low-Flux Membranes: Efficacy in Hemodialysis. *Nurs. Midwifery Stud.*, 3:e21764.
89. Ostermann, M., Joannidis, M. (2016). Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*, 20(1):299.
90. Ostermann, M., Liu, K., Kashani, K. (2019). Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest*, 156, 594–603.
91. Ostermann, M., Philips, BJ., Forni, LG. (2012). Clinical review: biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care*, 16:233.
92. Ostermann, M., Straaten, HMO., Forni, LG. (2015). Fluid overload and acute kidney injury: causes and consequence? *Crit Care*, 19(1):443.
93. Ostermann, M., Wald, R., Bagshaw, SM. (2016). Timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Contrib Nephrol.*, 187:106–120.
94. Oudemans-van Straaten, HM., Kellum, JA., Bellomo, R. (2011). Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy - heparin or citrate? *Crit Care*, 15:202.
95. Paladino, F., Del Gaudio, S., Guiotto, G. (2008). Slow continuous ultrafiltration: just fluids?. *Crit Care*, 12 (Suppl 2), P472.
96. Perazella, M.A. (2012). Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int.*, 81:1172–1178.
97. Prowle, JR., Schneider, A., Bellomo, R. (2011). Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care*, 15(2):207.
98. Quintavalle, C., Donnarumma, E., Fiore, D., Briguori, C., & Condorelli, G. (2013). Therapeutic strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Cardiology*, 28, 676–682.
99. Raharjo, Y., Zainol, Abidin, MN., Ismail, AF., Fahmi, MZ., Saiful, Elma M., Santoso, D., Haula', H., Habibi, AR. (2022). Dialysis Membranes for Acute Kidney Injury. *Membranes*, 12(3):325.
100. Ricci, Z., Romagnoli, S., Ronco, C. (2016). Renal Replacement Therapy. *F1000Res.*, 5:F1000 Faculty Rev-103.

101. Richardson, A., Whatmore, J. (2015). Nursing essential principles: continuous renal replacement therapy. *Nurs Crit Care*, 20(1):8-15.
102. Rocha, DL., Moreira, FT., Serpa Neto, A. (2019). Terlipressin as a first choice in septic shock-not yet. *J Thorac Dis.*, 11(Suppl 9):S1384-S1386.
103. Ronco, C. (2017). Continuous Renal Replacement Therapy: Forty-year Anniversary. *Int J Artif Organs*, 40(6):257-264.
104. Ronco, C., Bellomo, R. (1998). Critical care nephrology: The time has come. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 13:264-267.
105. Ronco, C., Ricci, Z., De Backer, D., Kellum, JA., Taccone, FS., Joannidis, M., Pickkers, P., Cantaluppi, V., Turani, F., Saudan, P., Bellomo, R., Joannes-Boyau, O., Antonelli, M., Payen, D., Prowle, JR., Vincent, JL. (2015). Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care*, 19(1):146.
106. Rosner, MH., La Manna, G., Ronco, C. (2018). Acute Kidney Injury in the Geriatric Population. *Contrib Nephrol.*, 193:149–160.
107. Samoni, S., Husain-Syed, F., Villa, G., Ronco, C. (2022). Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Patient: From Garage Technology to Artificial Intelligence. *J. Clin. Med.*, 11, 172.
108. Schetz, M., Gunst, J., Van den Berghe, G. (2014). The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. *Intensive Care Med.*, 40(11):1709–17.
109. Schiffl, H. (2018). Discontinuation of renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury: predictive factors of renal function recovery. *Int Urol Nephrol.*, 50, 1845–1851.
110. Schneider, A.G., Bellomo, R., Bagshaw, S.M., Glassford, N.J., Lo, S., Jun, M., Cass, A., Gallagher, M. (2013). Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 39, 987–997.
111. See, EJ., Bellomo, R. (2021). How I prescribe continuous renal replacement therapy. *Crit Care.*, 25(1):1.
112. Shaikhouni, S., Yessayan, L. (2022). Management of Acute Kidney Injury/Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Surg Clin North Am.*, 102(1):181-198.
113. Silver, SA., Siew, ED. (2017). Follow-up care in acute kidney injury: lost in transition. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 24: 246-252

114. Susantitaphong, P., Cruz, DN., Cerda, J., Abulfaraj, M., Alqahtani, F., Koulouridis, I., Jaber, BL; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. (2013). World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 8(9):1482-93.
115. Tandukar, S., Palevsky, PM. (2019). Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest*, 155(3):626-638.
116. Thomas, M., Blaine, C., Dawnay, A., Devonald, MA., Ftouh, S., Laing, C., Latchem, S., Lewington, A., Milford, DV., Ostermann, M. (2015). The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.*,87:62–73.
117. Thongprayoon, C., Hansrivijit, P., Kovvuru, K., Kanduri, SR., Torres-Ortiz, A., Acharya, P., Gonzalez-Suarez, ML., Kaewput, W., Bathini, T., Cheungpasitporn, W. (2020). Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med.*, 9(4):1104.
118. Tolwani, A., Wille, KM. (2012). Advances in continuous renal replacement therapy: citrate anticoagulation update. *Blood Purif.*, 34:88–93.
119. Tovey, L., Dickie, H., Gangi, S., Terblanche, M., McKenzie, C., Beale, R., Treacher, D., Ostermann, M. (2013). Beyond the randomized clinical trial: citrate for continuous renal replacement therapy in clinical practice. *Nephron Clin Pract.*, 124(1-2):119-23.
120. Verma, S., Palevsky, PM. (2021). Prescribing Continuous Kidney Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Med.*,3(5):827-836.
121. Villa, G., Neri, M., Bellomo, R., Cerda, J., De Gaudio, AR., De Rosa, S., Garzotto, F., Honore, PM., Kellum, J., Lorenzin, A., Payen, D., Ricci, Z., Samoni, S., Vincent, JL., Wendon, J., Zaccaria, M., Ronco, C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) Alliance. (2016). Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. *Crit Care.*, 20(1):283.
122. Wang, N., Jiang, L., Zhu, B., Wen, Y., Xi, X.-M. (2015). Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit. Care*,19, 371.
123. Wu, VC., Wang, CH., Wang, WJ., Lin, YF., Hu, FC., Chen, YW., Chen, YS., Wu, MS., Lin, YH., Kuo, CC., Huang, TM., Chen, YM., Tsai, PR., Ko, WJ., Wu, KD. (2010). Sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for postsurgical acute renal failure. *Am J Surg.*, 99:466–476.

124. Yamamoto, S., Kazama, J.J., Wakamatsu, T., Takahashi, Y., Kaneko, Y., Goto, S., Narita, I. (2016). Removal of Uremic Toxins by Renal Replacement Therapies: A Review of Current Progress and Future Perspectives. *Ren. Replace Ther.*,2, 43.
125. Yessayan, L., Yee, J., Frinak, S., Szamosfalvi, B. (2016). Continuous Renal Replacement Therapy for the Management of Acid-Base and Electrolyte Imbalances in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 23(3):203-10.
126. Yokota, LG., Sampaio, BM., Rocha, EP., Balbi, AL., Sousa Prado, IR., Ponce, D. (2018). Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*, 11:217-224.



## Περιεχόμενα πινάκων

Πίνακας 1	7
Πίνακας 2	13
Πίνακας 3	26
Πίνακας 4	28
Πίνακας 5	38
Πίνακας 6	40
Πίνακας 7	47
Πίνακας 8	48

## Περιεχόμενα εικόνων

Εικόνα 1	32
Εικόνα 2	37
Εικόνα 3	42
Εικόνα 4	43
Εικόνα 5	43
Εικόνα 6	44
Εικόνα 7	50
Εικόνα 8	61