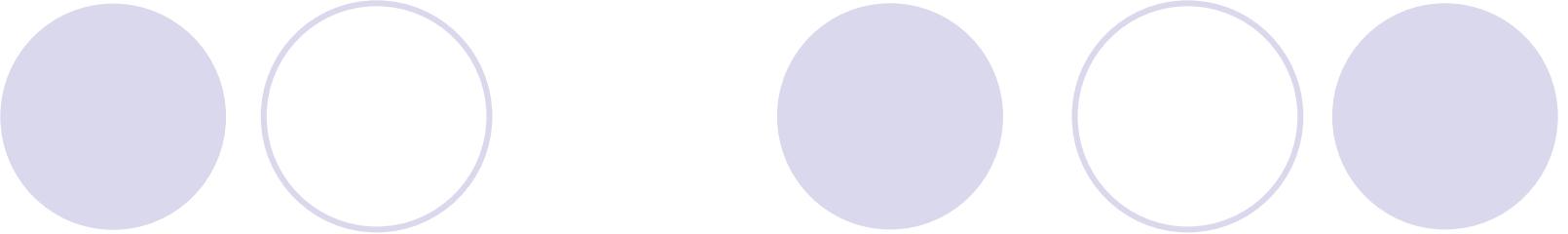


# AKUTNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA

Prof. Dr Enisa Mešić

Dijalizna škola

Bihać, 12-14-05-2006.

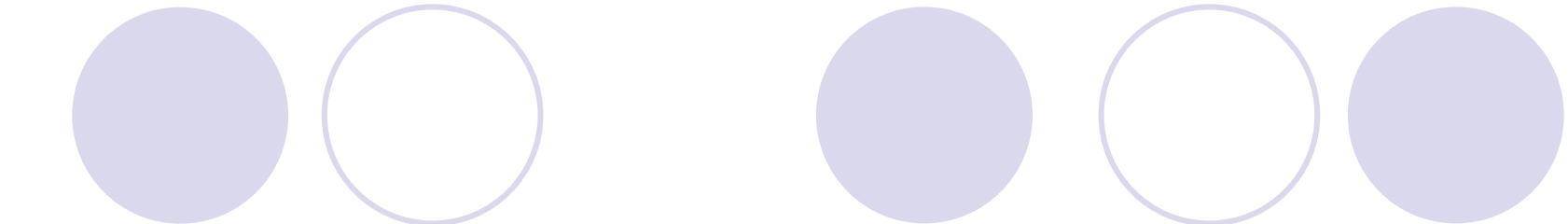


- Tokom bombardovanja Londona u II svjetskom ratu Bywaters i Beall su opisali akutni gubitak bubrežne funkcije u teško povrijeđenih žrtava. Tad je skovan termin ATN koji opisuje nekrozu renalnih tubula nađenu autopsijski.

# DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA

- Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) je sindrom akutnog otkazivanja bubrežne funkcije s naglim padom GF i retencijom azotnih produkata.
- Brojne su definicije ABI, ali nijedna ne zadovoljava praktične potrebe u potpunosti.





- **RIFLE kriteriji:** Risk, Injury, Function, Loss, End Stage sugerirani od strane «Acute Dialysis Quality Initiative - ADOQI», 2002. (Kellum J, Levin N, Bouman C, Lamiere N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care 2002; 8: 509-514).

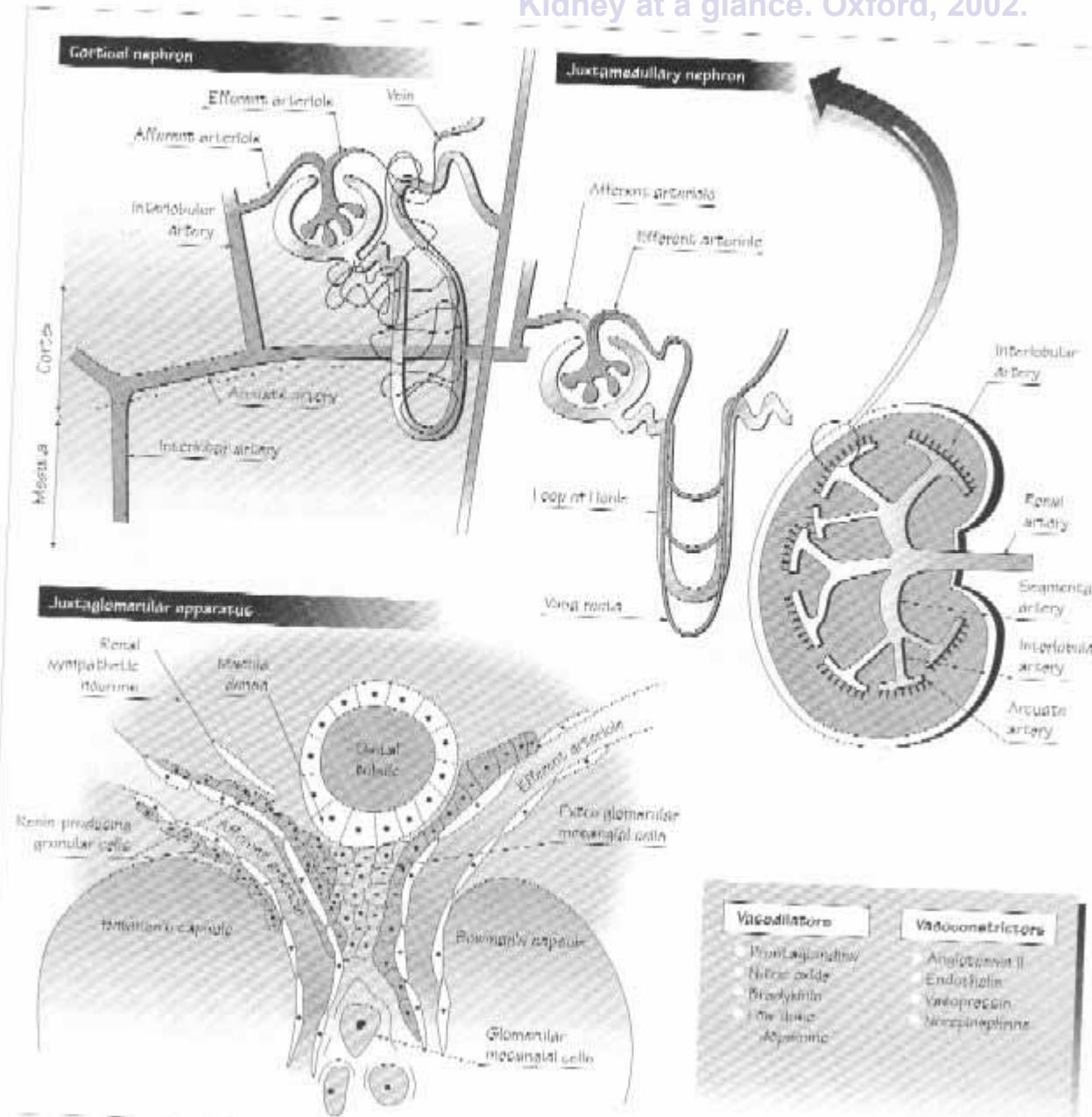
## ● Multidimenzionalni kriteriji - Mehta i Chertow ( 2003)

- faktori koji predisponiraju razvoj ABI
- priroda i vrijeme pojave inicialne lezije
- odgovor bubrega na uzrok
- kasnije konzekvence ABI
  
- Iako je takva definicija sindroma ABI prevelika, vjerovatno bi olakšala pristup u budućnosti (Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time for change. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2178-2187).

- ABI koju karakteriziraju nagli gubitak sposobnosti bubrega da izlučuje otpadne materije, koncentrira urin, čuva ravnotežu elektrolita, održava ravnotežu vode, je čest klinički problem, posebno u ICU, s visokim mortalitetom (50-80%) (Schrier RW, Wang W, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J Clin Invest 2004; 114: 5-14).

# 13 Renal vascular biology

O'Callaghan C, Brener B. *The Kidney at a glance*. Oxford, 2002.



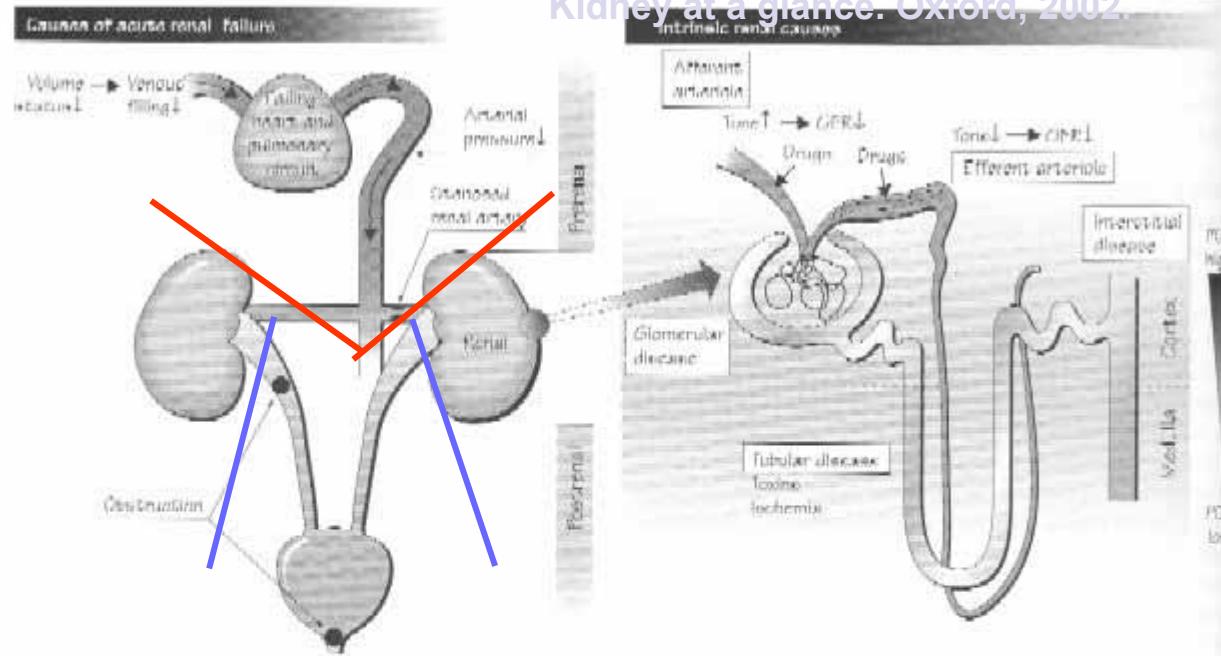
# ETIOLOGIJA PATOFIZIOLOGIJA

- ABI se razvija u oko 5 % hospitaliziranih bolesnika i u preko 30 % onih koji su primljeni u ICU.
- Bolesnici su često oligurični, mada normalna diureza ne isključuje ABI.

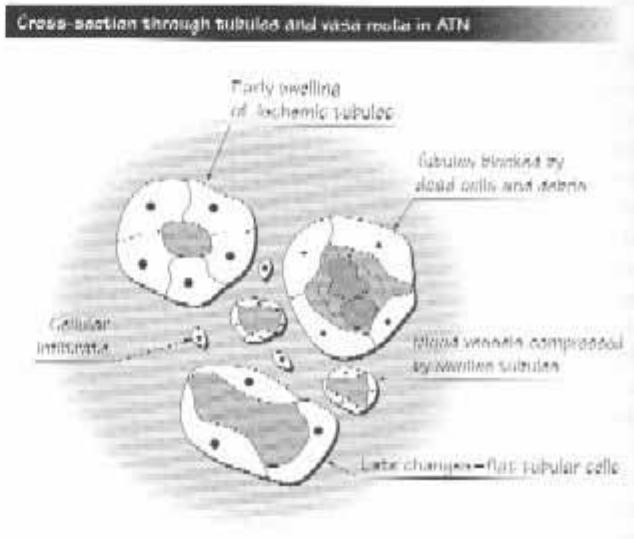
- Kreatinin je na gornjoj granici normalnih vrijednosti onda kada je izgubljeno 50% renalne funkcije
- Kreatinin se udvostručava za svakih daljih 50% redukcije u bubrežnoj funkciji.
- Uzroci ABI su brojni i mogu se svrstati u tri kategorije:

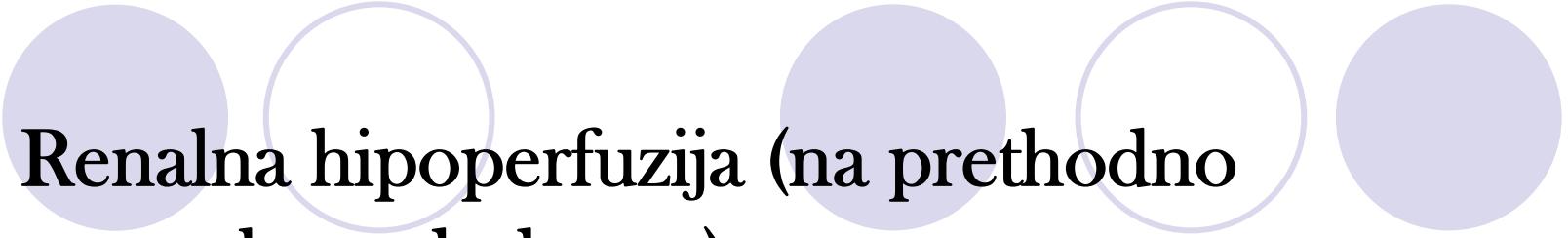
## 39 Acute renal failure: pathophysiology

O'Callaghan C, Brener B. The Kidney at a glance. Oxford, 2002.



Drug source	
Antineoplastic	Tubular lesion
NSAIDS	Inhibit, permeabilize and mediate vasoconstriction
AGT I	Tubules efferent arteriole, lesion
Cephalosporin	Tubular lesion
Amphotericin B	Vascular obstruction, microvascular damage
Acytelycline	precipitation in tubules
Cyclosporin Tacrolimus	Indirect vasoconstriction
Radiocontrast	Hemorrhage, tubular lesion





1. Renalna hipoperfuzija (na prethodno normalnom bubregu)

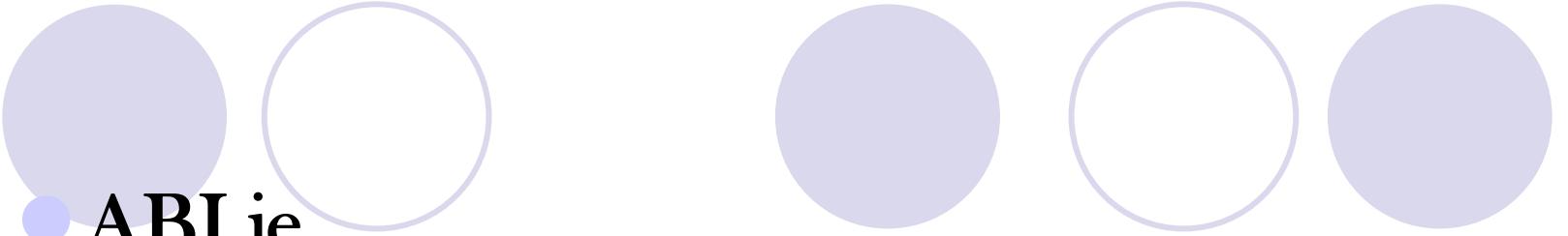
- prerenalna - 55 %

2. Bolesti renalnog parenhima

- renalna ABI - 40 %

3. Akutna opstrukcija urinarnog trakta

- postrenalna ABI - 5 %



- ABI je

- obično reverzibilna
- značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta zbog ozbiljne prirode primarne bolesti i visoke incidence komplikacija





## Glavni uzroci ABI

Prerenalne bolesti (reducirana glomerularna perfuzija; intaktna tubularna funkcija)

Krvarenja

Gubitak tekućine preko gastrointestinalnog trakta ili urinom

Gubitak tekućine preko kože (opekotine); Preraspodjela tekućine

Smanjenje efektivnog volumena u kardijalnoj dekompenzaciji, cirozi i šoku

Vaskularne bolesti

Vaskulitis; Skleroderma

Maligna hipertenzija

Tromboembolijske bolesti

Glomerularne bolesti

Nefritički sindrom

Nefrotički sindrom

Tubulointersticijske bolesti

Akutna tubularna nekroza (ATN)

Akutni intersticijski nefritis (lijekovi)

"Cast" nefropatija (multipli mijelom)

Pigmentne nefropatije (hemoglobin, mioglobin)

Infekcije

Opstrukcija

Opstrukcija bilo kojeg nivoa



Kod hipovolemičkog šoka krv prelazi iz korteksa bubrega u medulu. To se jasno vidi na ovoj slici. Ako se stanje brzo ne normalizira, nastaje infarkt i kortikalna nekroza.

NEJM, 1996)

## Acute renal failure

Prerenal  
causes

Intrinsic causes

Postrenal  
causes

Tubular  
necrosis

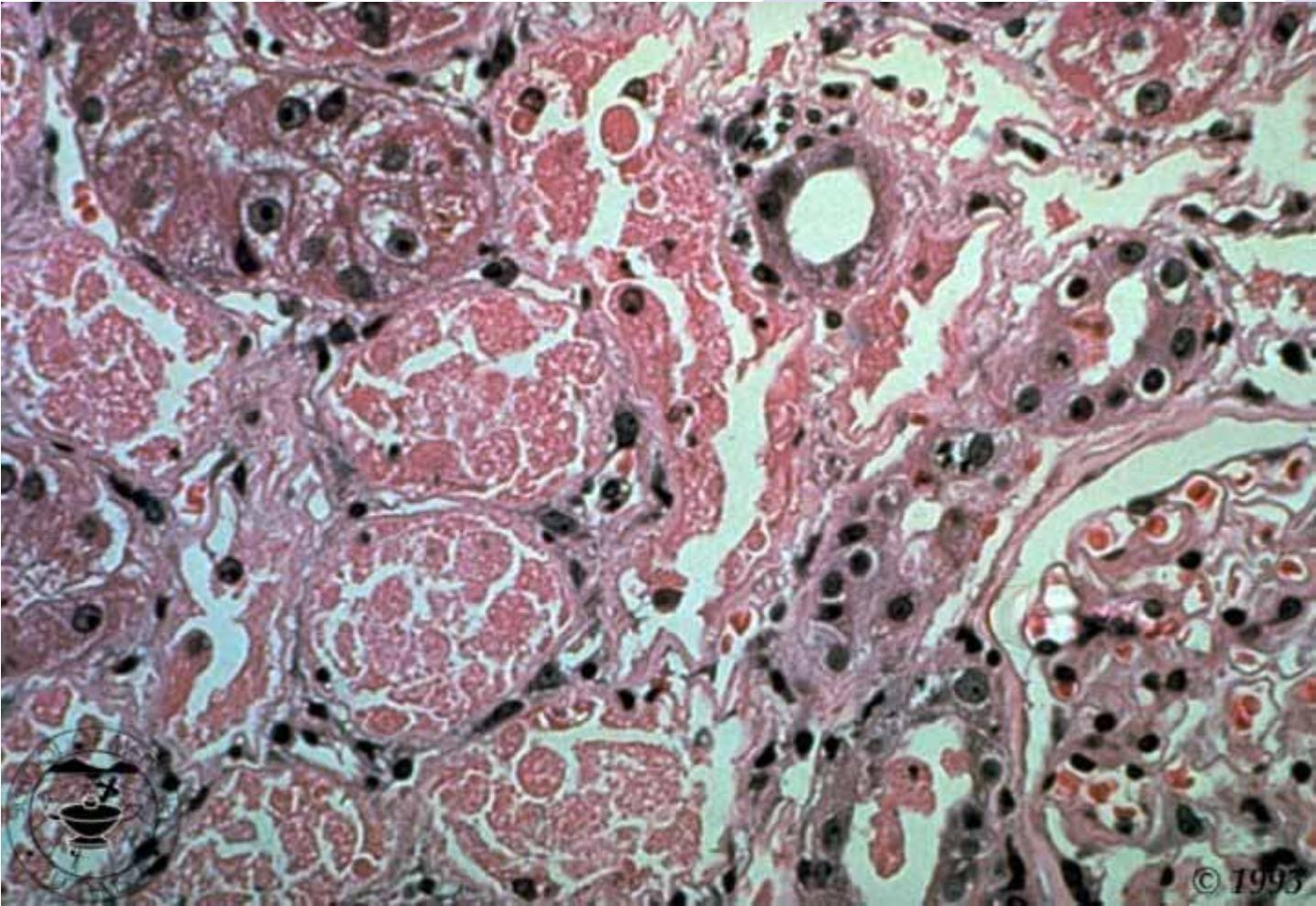
Interstitial  
nephritis  
(10% of cases)

Acute  
glomerulonephritis  
(5% of cases)

Ischemia  
(50% of cases)      Toxins  
(35% of cases)

Figure 1. Main Categories of Acute Renal Failure.

- Ishemična ATN (shock kidneys) je najčešće
  - posljedica šoka zbog teške bakterijske infekcije
  - opsežnih kožnih lezija
  - masivnih povreda
  - hirurških, opstetričkih ili drugih medicinskih komplikacija s perifernim cirkulatornim kolapsom
- Patogeneza humane ATN je kontroverzna. Smatra se da su hemodinamski poremećaji i nefrotoksini dva glavna uzročna faktora ATN.



**Severe tubular necrosis. This lesion is acute and results from toxin, ischemia and perhaps other unidentified insults to the kidney. Note the loss of normal tubular cell outlines and relative sparing of basement membranes and glomeruli.**

- Predominantni mehanizam u ATN je snažna sekundarna vazokonstrikcija kao odgovor na povredu tubularnih stanica.
- Kako dijagnosticirati akutnu renalnu vazokonstrikciju prije razvoja tubularne disfunkcije?
  - odgovora nema.
- U slučaju intaktne tubularne funkcije, renalna vazokonstrikcija povezana je s povećanom tubularnom reapsorpcijom natrijuma.

- Renalne vaskularne abnormalnosti

- Gubitak autoregulacije i vazokonstrikcija

- Uloga povećanog citosolnog i mitohondrijalnog kalcijuma

- Kongestija vanjskog dijela medule

- Proksimalni tubul i ascendirajući krak Henlejeve petlje

## ● Tubularne abnormalnosti

- Strukturne promjene tokom ishemične ABI
  - Oštećena reapsorpcija natrija i vode
- Tubularna opstrukcija u ishemičnoj ABI
  - Apoptotične i nekrotične tubularne epitelne stanice, “brush border” membrane, ekstracelularni matriks (fibronectin)
  - Povećan intratubularni tlak
- Gubitak tubuloglomerularnog balansa i tubularno vraćanje tekućine

# OLIGURIJA - D<400 ml/24h

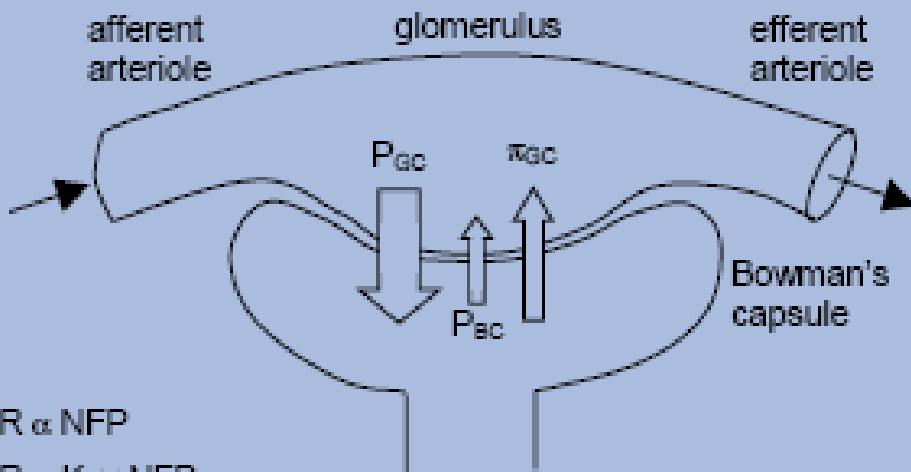
- često prvi znak bubrežne disfunkcije.
- Indikacija za hitnu hospitalizaciju
- U hospitaliziranih bolesnika, povezana s hipovolemijom
  - Smanjen kardijalni “output”
  - Efekti anestezije i operacije
  - Upotreba diuretika, nefrotoksičnih lijekova i kontrasta
  - Teška druga bolest s insuficijencijom više organa
  - Multiple bubrežne lezije

## ● Sepsa, a posebno septični šok

- Veliki rizik razvoja ABI koja najčešće nije izolirana
- ABI - komponenta sindroma multiple insuficijencije organa.
- Tokom teške infekcije
  - aktiviraju se različiti endogeni medijatori
  - oslobođaju citokini
  - lipidni medijatori (trombocitni aktivirajući faktor)
  - eikosanoidi, radikali (kisik i azot),
  - endotelin-1,
  - sistem komplementa, koagulacije i fibrinolize.
- U patogenezi septične ABI učestvuju i sistemska i lokalna medijatori. Teško je razlučiti ulogu svakog pojedinog jer imaju brojne interakcije.



Figure 2. Pressures involved in glomerular filtration



$$GFR \propto NFP$$

$$GFR = K_f \times NFP$$

$$NFP = P_{ae} - P_{be} - \pi_{gc}$$

$$\therefore GFR = K_f (P_{ae} - P_{be} - \pi_{gc})$$

## RENAL HAEMODYNAMICS AND GLOMERULAR FILTRATION

David Shirley, Giovambattista Capasso and Robert Unwin. Acute Renal Failure in Practice

Generalizirana vazodilatacija udružena sa smanjenjem sistemskog vaskularnog otpora je hemodinamski "hallmark" u sepsi.

GF je određena neto razlikom između aferentnih i eferentnih arteriola u glomerulu (transkapilarni filtracijski tlak)

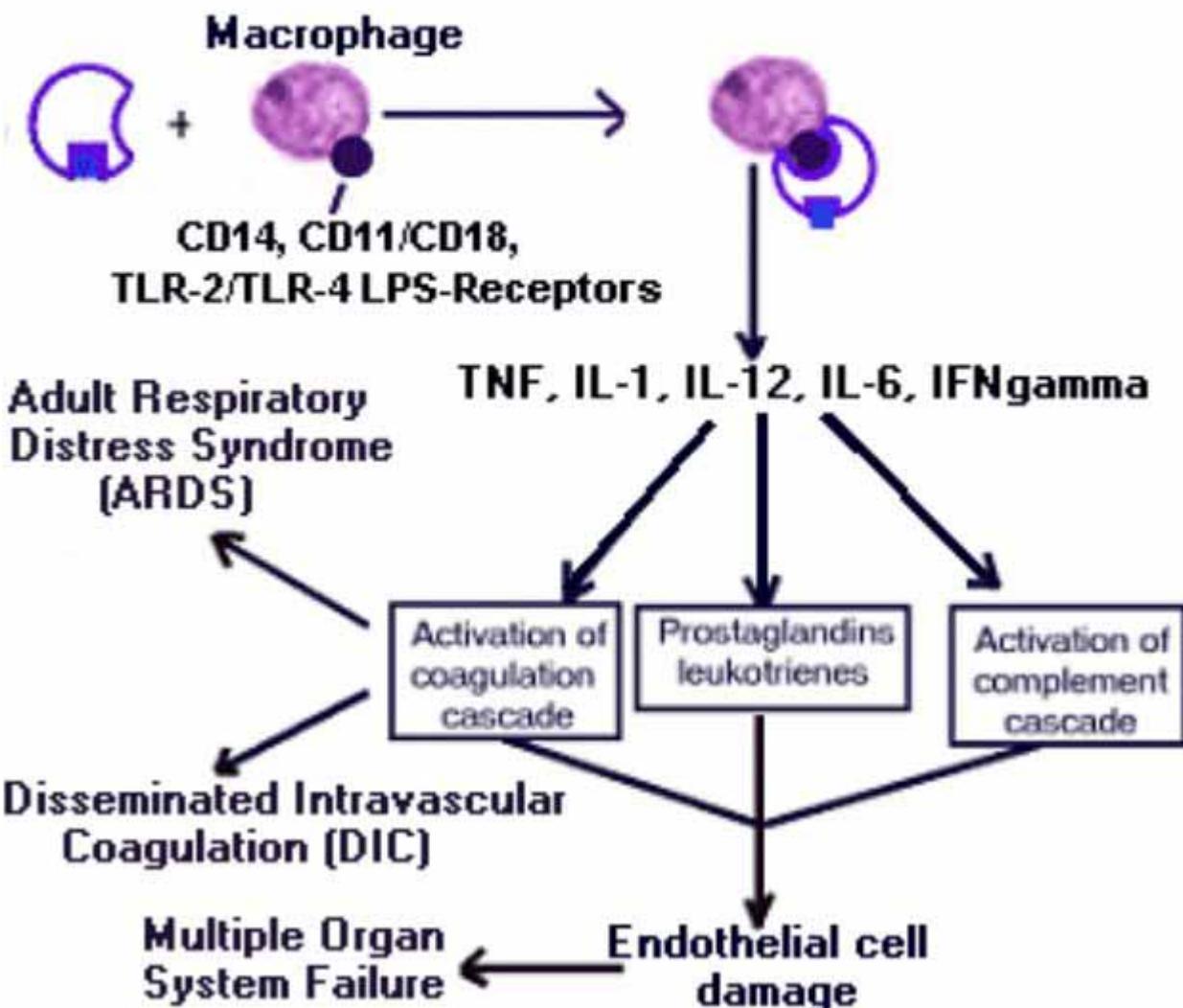
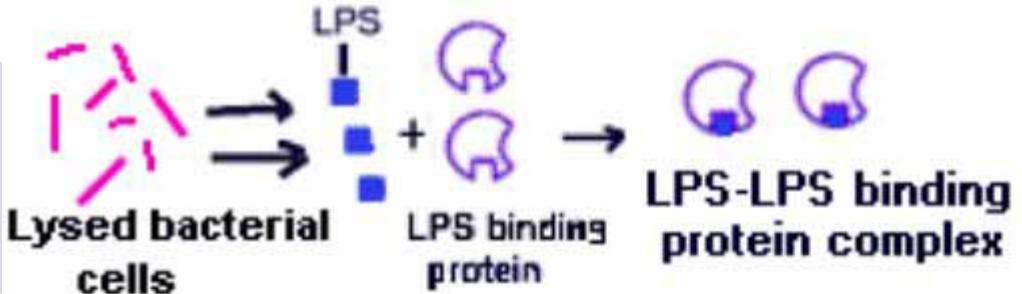
Arginin vazopresin sužava eferentne arteriole i povećava filtracijski tlak, a tako i GF, za razliku od norepinefrina koji sužava aferentne arteriole i tako smanjuje filtracijski tlak (Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 2004; 351:159-169).

Table 2. Effects of vasoactive agents on glomerular haemodynamics

	Afferent arteriole resistance	Efferent arteriole resistance	Effect on NFP	$K_f$	Effect on GFR
Renal Sympathetic Nerves	↑	↑	↓	↓	↓
Angiotensin II	↑	↑↑	→ or ↑	↓	↓
Epinephrine/Norepinephrine	↑	↑	→ or ↑	?	→ or ↓
Atrial Natriuretic Peptide	↓	→	↑	→ or ↑	↑
Vasodilator Prostaglandins	↓	↓	↑	↓	→
Thromboxanes	↑	↑	→	↓	↓
Adenosine	↑	→	↓	→	↓
Endothelin-1	↑	↑↑	→ or ↑	↓	↓
Nitric Oxide	↓	↓	?	↑(?)	?
Dopamine	↓	↓	?	?	↑

N.B. The arrows represent directional changes seen when the agent is applied in high dose in isolation.

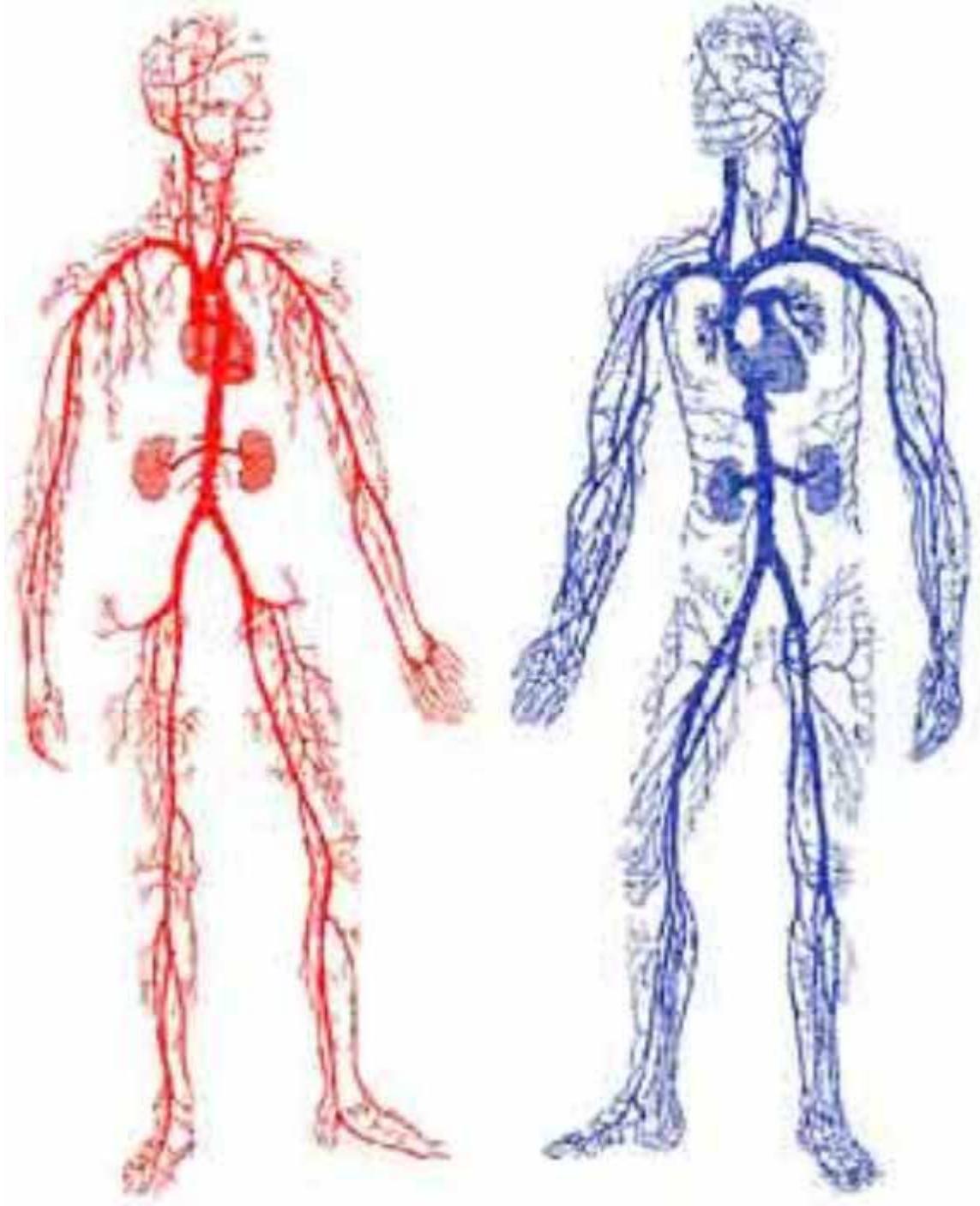
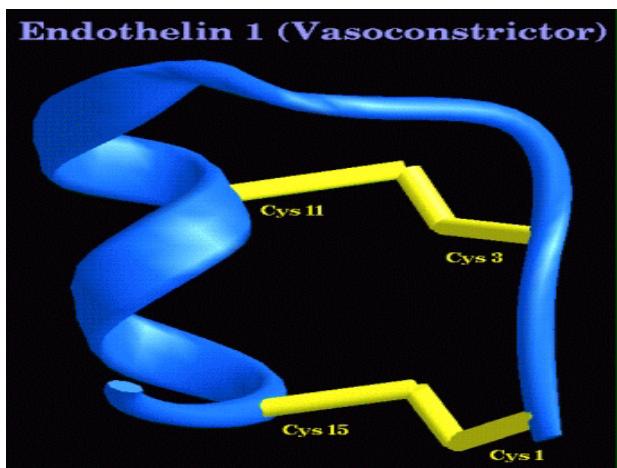
- ABI može biti komplikirana sindromom sistemskog inflamatornog odgovora (**SIRS**)
  - opsežne endotelijalne lezije uzrokovane stalnim inflamatornim stimulusima kao što su infekcije (bakterije, virusi, gljivice).
- Tokom SIRS-a može se razviti multipla disfunkcija organa
  - povezana sa sepsom što dovodi do organske hipoperfuzije i šoka.

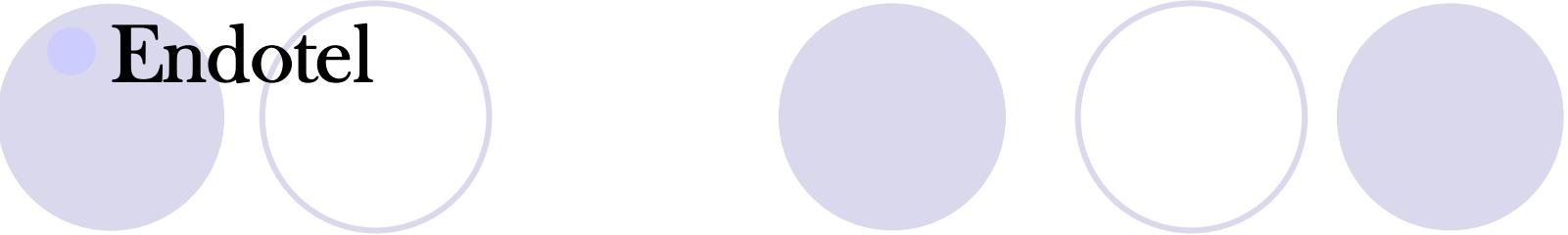


- Produkti gram negativnih bakterija (najčešćih uzročnika ABI povezane sa SIRS-om) mogu pokrenuti inflamatorni odgovor domaćina.
  - Lipopolisaharid (lipid A)
  - Porini (proteini koji su proizvodi pora) prisutni na vanjskoj strani membrana gram negativnih bakterija
  - Citolizini kao što su hemolizin *Escherichie coli* ili egzotoksin A iz *Pseudomonas aeruginosa*.

- Inflamatorni odgovor mogu pokrenuti gram pozitivne komponente:
  - Peptidoglikani
  - Lipotehoična kiselina
  - Egzotoksini (alfa toksin i enterotoksin iz *Staphylococcus aureus*).
- Sekvele endotelijalnog oštećenja su posebno evidentne na kardiopulmonalnoj i renalnoj cirkulaciji (Camussi G, Ronco C, Montrucchio G, Piccoli G. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. Kidney Int 1998; 53: Suppl 66: S34-37).

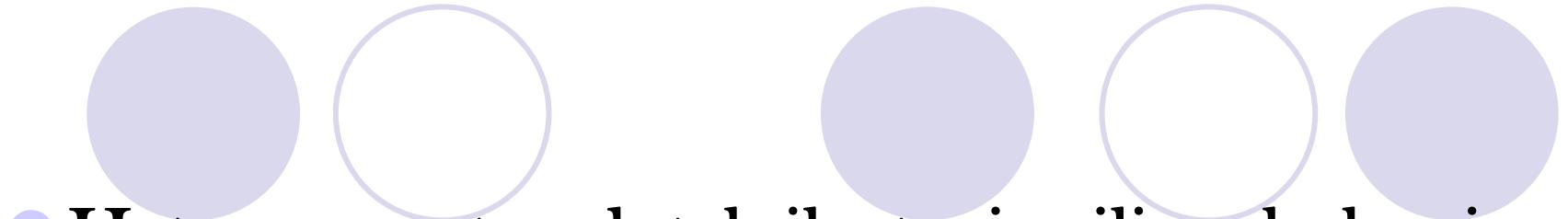
- Ljudsko tijelo  
sadrži oko 1013  
endotelnih  
stanica koje teže  
jedan kilogram i  
zauzimaju  
površinu od  
4000-7000 m<sup>2</sup>.





## Endotel

- posreduje u održavanju vazomotornog tonusa
- regulira promet u stanicama i promet hrane
- održava protok krvi
- doprinosi balansu pro i antiinflamatornih medijatora
- participira u formiranju novih krvnih sudova i programiranoj staničnoj smrti.



- Heterogenost endotelnih stanica ili vaskularni diverzitet - svaka od aktivnosti endotela je različito regulirana u prostoru i vremenu.
- Endotelne stanice se aktiviraju kao normalan – prirodan odgovor na različite stimuluse.

## Arterioles

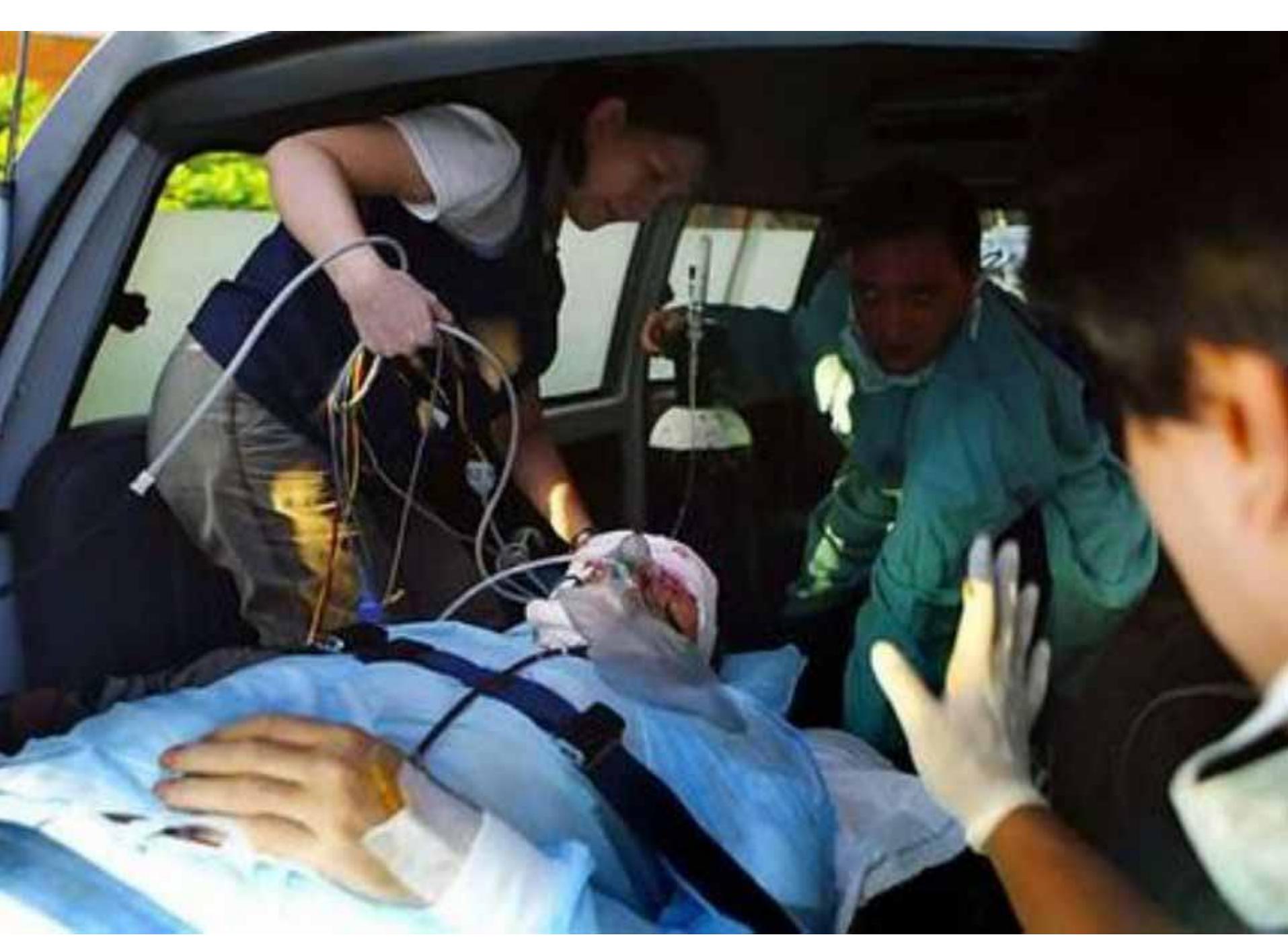
- Sepsa može inducirati fenotipsku modulaciju endotela brojnim mehanizmima.
  - U nekim okolnostima patogeni direktno aficiraju intaktne endotelne stanice, ali češće komponente bakterijskog zida (lipopolisaharidi) aktiviraju receptore na površini endotela.
  - Faktori domaćina, komplement, citokini, hemokini, serin proteaze, fibrin, aktivirani trombociti i leukociti, hiperglikemija, promjene oksigenacije krvi, dalje aktiviraju endotelne stanice.

- Endotel reagira na načine koji se razlikuju
  - prema prirodi patogena,
  - genetskih osobina domaćina,
  - komorbidnih stanja, dobi, spola i vaskularnog prostora.
- Endotelne stanice mogu pretrpjeti strukturalne promjene uključivši
  - nuklearnu vakuolizaciju
  - edem i fragmentaciju citoplazme
- Funkcionalne promjene su mnogo češće:
  - izmjene hemostatskog balansa
  - povećana stanična adhezija, ubrzana izmjena leukocita
  - poremećen vaskularni tonus, gubitak prirodnih barijera
  - programirana stanična smrt.

- Iako se, naizgled, puno zna o faktorima koji učestvuju u teškoj sepsi, još uvijek ne znamo šta na kraju dovede do organske disfunkcije i smrti.
- Loša funkcija jednog organa ima usmjereni djelovanje na sve druge organe. Odgovor osobe na sepsu je visoko integriran i nije samo zbir pojedinih medijatora.
- Endotel je strategijski lociran između krvi i drugog tkiva, osjetljiv je i fleksibilan stanični sloj te je zbog toga potencijalno vrijedan cilj u terapiji sepse (Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 2003; 101 (10): 3765-3777).

## • Posttraumatska ARF

- Nije česta izuzev u posebnim okolnostima - ratovi i elementarne nepogode (potresi),
- Ima izrazito visok mortalitet, od 68% u korejskom ratu do 63% u ratu na Bliskom istoku 1973. godine (Kjellstrand, 1983).
- Ne postoje zbirni, BiH podaci o posttraumatskoj ABI u ratu 1992-1995.
- Tokom korejskog rata incidenca ABI je bila jedan/200 , a u vijetnamskom jedan/600 ranjenika što se tumači brzom intervencijom nadoknade volumena na bojnom polju i brzim transportom (Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J Clin Invest 2004; 114: 5-14).



- Posebna forma ATN, takozvana pigmentom inducirana ATN,

- Masivna hemoglobinurija ili mioglobinurija u stanjima izražene hemolize i poslije teškog oštećenja skeletnih mišića (rabdomioliza) s oslobođanjem mioglobina u cirkulaciju.
- Mioglobinurija može izazvati ATN i poslije netraumatske rabdomiolize u slučaju teškog fizičkog napora, toplotnog udara, kome zbog trovanja sa rezultirajućom kompresijom mišića, u alkoholiziranom stanju i poslije uzimanja intravenskih opijata, upotrebe statina, utapanja (Gburek J, Birn H, Verroust PJ, Goj B, Jacobsen C, Moestrup SK, Wilnow TE, Christensen EI. Renal uptake of myoglobin is mediated by endocytic receptors megalin and cubilin. Am J Renal Physiol 2003; 285: F451-F458; Grundy SM. The issue of statin safety? Where do we stand? Circulation 2005; 111: 1-1-4; Spicer TS, Quinn D, Nyi Nyi NN, Nankivell BJ, Hayes JM, Savdie E. Acute renal impairment after immersion and near drowning. J Am Soc. Nephrol 1999; 10: 382-386; Deighan CJ, Wong KM, McLaughlin KJ, Harden P. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. Q J Med 2000; 93: 29-33)

- Glavnim patološkim zbivanjima u mioglobinuričnoj ABI smatraju se
  - Intenzivna renalna vazokonstrikcija
  - Tubularna opstrukcija intraluminalnim pigmentnim cilindrima
  - Nekroza proksimalnog tubулarnог epitela zbog direktnog intra i/ili ekstracelularnог toksiciteta mioglobina (pripisuje se rakcijama slobodnih radikala).
- Megalin i cubilin su veliki endocitni receptori odgovorni za reapsorpciju proteina glomerularnog ultrafiltrata u proksimalnim tubulima. Takođe je potvrđeno da ti receptori olakšavaju epitelijalni “uptake” hemoglobina i mioglobina

- Mada hemoglobin i mioglobin direktno toksično djeluju na tubule,
  - okolnosti u kojima dolazi do ATN su skoro uvijek udružene sa dehidracijom i anoksijom (Gunal AI, Celiker H, Dogukan A and all. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1862-1867; Reis ND, Better OS. Mechanical muscle crush injury and acute muscle crush compartment syndrome. J Bone Joint Surg 2005; 87 (4): 450-453).



**Electron microscopy of renal biopsy tissue shows thinning of the basement membrane (bottom arrow) and focal cytoplasmic vacuolization (top arrow) consistent with nephrotoxic acute tubular necrosis (original magnification 3900X).**

1.5kx ZOOM 75kV 420

Source: Pharmacotherapy © 2004 Pharmacotherapy Publications

- Nefrotoksična ABI je rezultat unosa (bilo kojim putem) toksičnih materija koje direktno oštećuju tubularne stanice.
  - Vulnerabilnost stanica proksimalnih tubula na direktno toksično djelovanje potiče od uloge koju ima ovaj dio nefrona u apsorpciji i sekreciji.
  - To su energetski ovisne funkcije tako da ove stanice moraju imati veliku brzinu oksidativnog metabolizma i sadrže mnoštvo mitohondrija sa Na-K pumpama.

- Toksični mehanizam vodi direktno ili indirektno ka poremećaju energetskog metabolizma renalnih stanica.
- Eksperimentalno je dokazano da dolazi do gubitka mitohondrija koje generiraju ATP na unutrašnjoj površini membrana i smanjenja zaštitnih funkcija stanica protiv oksidativnih ili auto-oksidativnih procesa, odnosno sadržine glutationa i aktiviteta slobodnih radikala čistača (Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 2003; 101 (10): 3765-3777).

- U takozvanu lijekovima induciranu nefropatiju ubrajaju se

- akutna bubrežna insuficijencija
- hronični intersticijski nefritis
- nefrotski sindrom.

- ABI može nastati zbog

- prerenalnih razloga
- akutnog intersticijskog nefritisa
- akutne tubularne nekroze
- intratubularne opstrukcije.

- Najvažniji lijekovi koji uzrokuju prerenalnu insuficijenciju su nesteroidni antireumatici, kaptopril i ciklosporin.
  - Nesteroidni antireumatici inhibiraju sintezu prostaglandina i dovode do posljedične vazokonstrikcije aferentnih arteriola i snižavanja brzine glomerularne filtracije (GFR).
  - Kaptopril blokira angiotenzin II i takođe snižava GFR.
  - Ciklosporin uzrokuje vazokonstrikciju aferentnih arteriola što je vjerovatno posredovano simpatičkim sistemom.

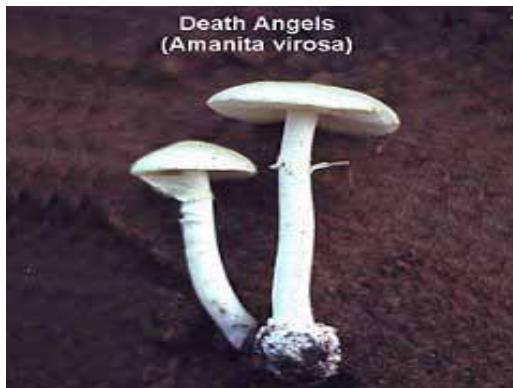
- Lijekovi koji dovode do akutnog intersicijskog nefritisa su antibiotici i nesteroidni antireumatici.
- Četiri važna uzročnika ATN su aminoglikozidi, amfotericin B, radiokontrasti i ciklosporin.
  - Tokom tretmana amfotericinom B 80 % bolesnika razvija renalnu insuficijenciju.
  - Nefrotoksičnost radiokontrasta je uglavnom ovisna o renalnoj funkciji: od 0.6 % u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom do 100 % u bolesnika sa serumskim kreatininom preko 400  $\mu$ mol/l. Diabetes mellitus nije dodatni faktor rizika.
  - Nefrotoksičnost ciklosporina ovisi o dozi i reverzibilna je.

- Približno polovina slučajeva ABI uzrokovane lijekovima se odnosi na upotrebu aminoglikozida.
  - Gentamicin uzrokuje nekrozu stanica proksimalnih tubula. Desetak dana od početka tretmana razvija se neoligurična renalna insuficijencija s oporavkom nakon prekida terapije u skoro svim slučajevima.
  - Aminoglikozidi su posebno toksični kad se kombinuju s drugim nefrotoksičnim lijekovima. Opisan je slučaj ATN (biopsijom dokazane) nakon kombinacije vankomicina i samo jedne doze amikacina u bolesnice s MRSA infekcijom (Sokol H, Vigneau C, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. Biopsy proven anuric acute tubular necrosis associated with vancomycin and one dose of aminoside. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1921-1022).

- Predoziranje paracetamolom (fenacetinski metabolit) koji se masovno koristi kao analgetik i antipiretik može izazvati potencijalno letalnu insuficijenciju jetre i bubrega induciranjem stanične smrти modelom apoptoze (Lorz C, Justo P, Sanz A, Subira D, Egido J, Ortiz A. Paracetamol - Induced renal tubular injury: a role for ER stress. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 380-389).
- Mortalitet bolesnika sa ABI uzrokovanim lijekovima i kontrastnim sredstvima se kreće izmedju 6 i 12 %,

- ABI se relativno rijetko razvija kao posljedica akutnih egzogenih trovanja.
  - Analiza 674 bolesnika od 1986. do 1990. pokazala je da se ABI razvila u svega 1.2 % bolesnika s akutnim egzogenim trovanjem.
  - Trovanja gljivama su česta u određenim regijama. Procjenjuje se da trovanje gljivama iznosi oko 0.6 % svih humanih ekspozicija otrovnim supstancama.

- Ottrovne gljive vrste Amanita, Gyromytra, Cortinarius orellanus dovode do razvoja ABI djelujući citotoksinima koji irreverzibilno vežu nukleolarne enzime, RNA polimerazu II u stanicama sa intenzivnom proteosintezom (enterociti, hepatociti, epitelne stanice proksimalnih tubula bubrega) sprečavajući transkripciju i izazivajući staničnu nekrozu.
- Osim toga, obilno povraćanje i proljev mogu dovesti do dehidracije, pa čak i do hipovolemičnog šoknog stanja, što takođe ima važan uticaj na bubrežnu funkciju.





- Hepatorenalni sindrom - razvoj ABI u bolesnika koji ima uznapredovalu bolest jetre zbog ciroze, tumora ili teškog (alkoholnog) hepatitis.
- Hepatorenalni sindrom je terminalni stadij smanjenja renalne perfuzije zbog pogoršanja jetrene bolesti.
  - Izgleda da splanhična vazodilatacija u takvih bolesnika igra važnu ulogu u opadanju renalne funkcije što je i indirektno pokazano pozitivnim odgovorom nakon davanja ornipresina (analog antidiuretskog hormona) koji je splanhični vazokonstriktor, ali i poboljšanjem nakon kreacije portosistemskog shunt-a.

## **Table 1. International Ascites Club diagnostic criteria for hepatorenal syndrome**

*Adapted from Arroyo et al (1).*

### **Major criteria**

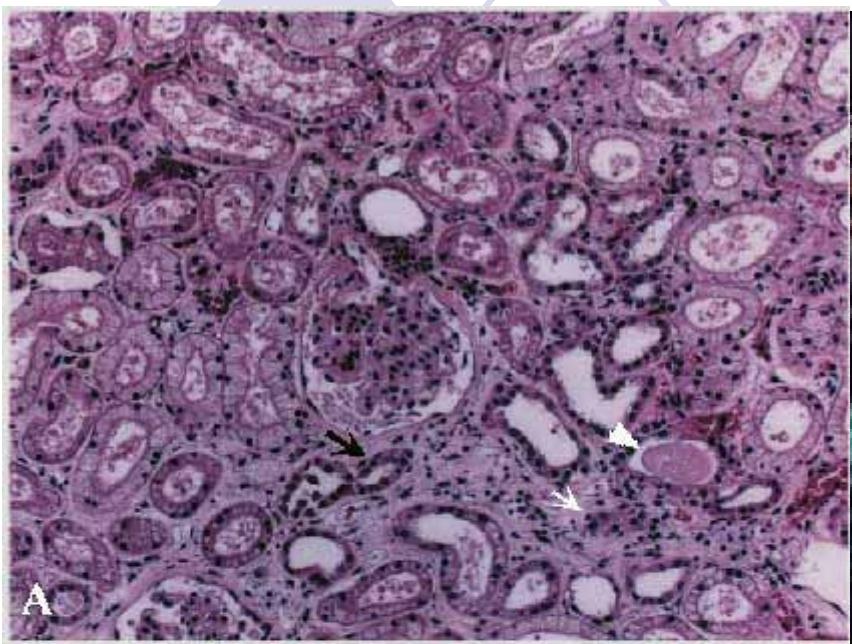
- 1.Chronic or acute hepatic disease and liver failure with portal hypertension
- 2.Serum creatinine level >1.5 mg/dL (133 micromoles/L) or 24-hr creatinine clearance <40 mL/min (0.67 mL/s)
- 3.Absence of shock, ongoing bacterial infection, recent use of nephrotoxic drugs, excessive fluid or blood loss
- 4.No sustained improvement in renal function after volume expansion with 1.5 L isotonic saline solution
- 5.Proteinuria <500 mg/day and no ultrasonographic evidence of renal tract or parenchymal disease

### **Minor criteria**

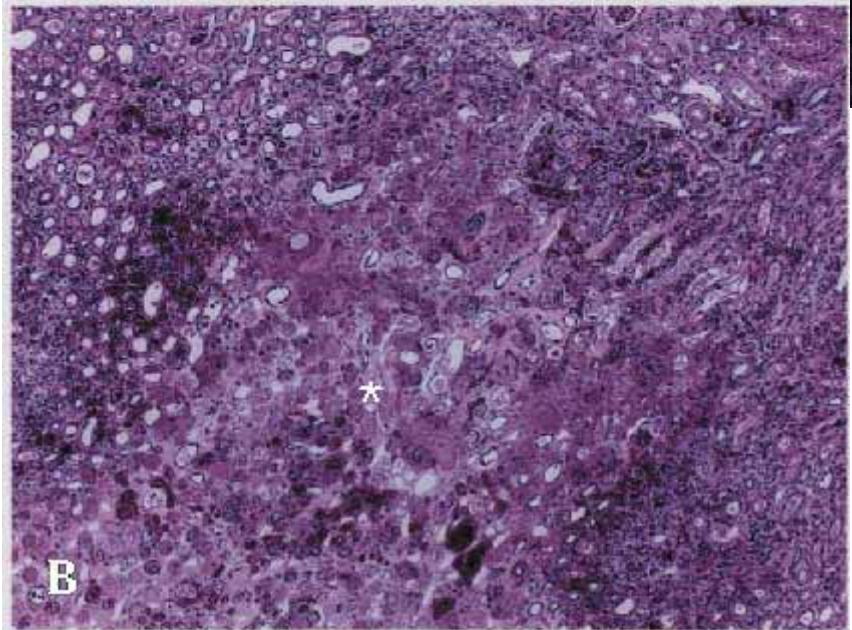
- 1.Urine volume <500 mL/day
- 2.Urine sodium <10 mEq/L
- 3.Urine osmolality greater than plasma osmolality
- 4.Urine red blood cell count <50 per high-power field
- 5.Serum sodium <130 mEq/L

- ABI se može razviti i u bolesnika s glomerulonefritisom “minimal changes” i drugim formama nefrotskog sindroma kao što je membranska nefropatija.
  - Mehanizmi nastanka nisu jasni, optužuju se ishemija tubula, prekomjerna diuretska terapija i upotreba nesteroidnih antireumatika u liječenju.
  - Protenerija i hipoalbuminemija su izraženije
  - Povećana je sklonost razvoju dubokih venskih i renalnih venskih tromboza (smanjen nivo antitrombina III, povećana aktivnost trombocita i hiperfibrinogenemija)
  - Renalne vaskularne tromboze najčešće se javljaju u bolesnika s membranskom nefropatijom i membranoproliferativnim glomerulonefritisom, unilateralne su ili bilateralne sa širenjem na donju šuplju venu. Podmukle su i bez simptoma od strane bubrega.

- Hemoragična groznica s renalnim sindromom (**HFRS**) je kompleks hemoragičnih bolesti karakteriziranih iznenadnom pojavom visoke temperature, crvenilom lica i raznim hemoragičnim manifestacijama povezanim s tranzijentnom bubrežnom i hepatičnom disfunkcijom.
  - Različite forme HFRS u Evropi i Aziji – Hanta virusi
  - Evropske forme HFRS uglavnom blage sa smrtnošću manjom od 1 % .
  - Patološke karakteristike HFRS - vaskularna disfunkcija (hemoragije u desnom atrijumu, renalnoj meduli i pituitarnoj žljezdi).
  - Glomeruli izgledaju normalni, a promjene su u renalnom intersticiju s kongestijom i dilatacijom medularnih krvnih žila, edemom, ekstravazacijom eritrocita, infiltratima mononuklearima i limfocitima, te degeneracijom i nekrozom tubularnih stanica.



A

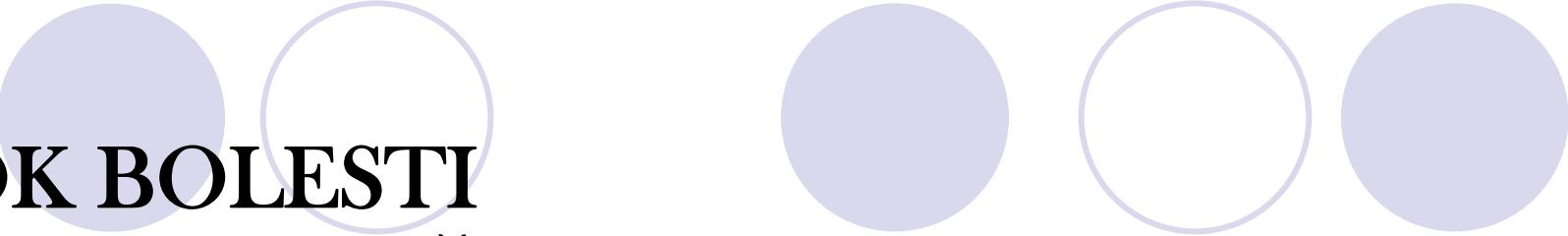


B



**Histopathologic changes in kidney tissue from a patient with hemorrhagic fever with renal syndrome, Primorye region. Changes include interstitial edema with mild infiltration of mononuclear cells (small arrow) and degeneration of renal tubules (large arrow) in cortex. Proteinaceous casts and exudate (arrowhead) are seen in lumina of renal tubules (A). No apparent glomerular changes. Most prominent change in the medulla is well-defined necrotic lesion (asterisk) (B).**

- Leptospiroza, jedna od najčešćih zoonoza, uključuje i renalnu leziju, s razvojem ABI u preko 10% slučajeva i signifikantnim mortalitetom.
  - Opisano je nekoliko načina nastanka renalne lezije: klasična imuno-alergijska reakcija na endotoksin leptospire, direktna inhibicija Na/K/ATP-aze u renalnim epitelnim stanicama i indukcija proinflamatornih mehanizama u meduli (Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1128-1134).



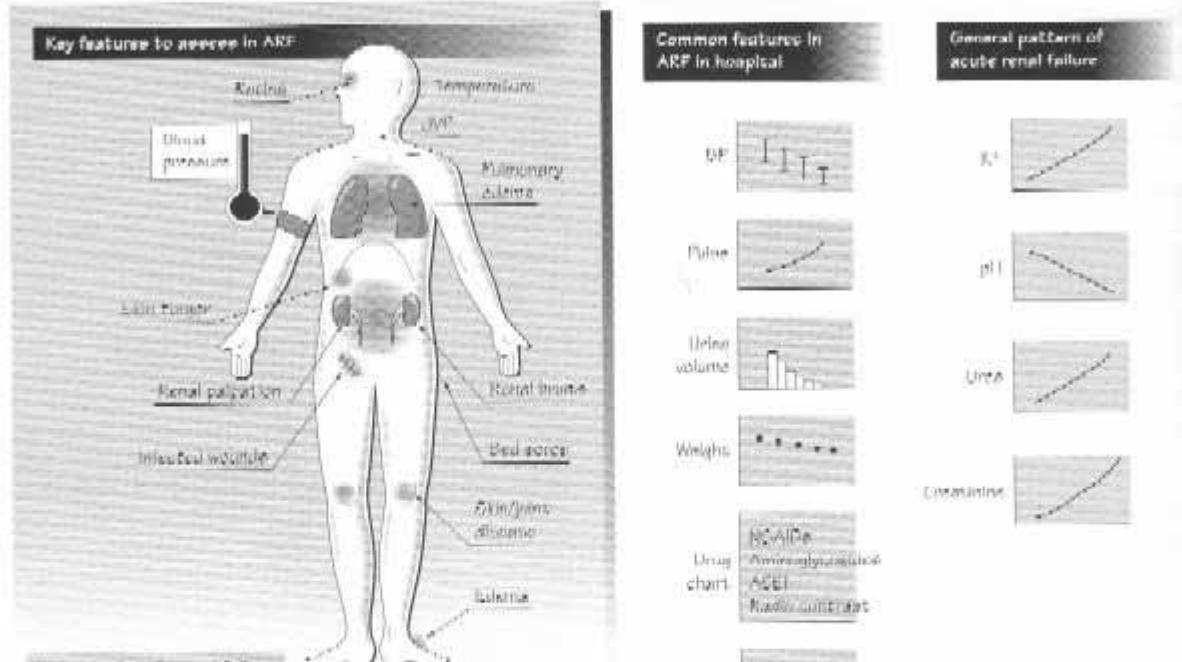
# **TOK BOLESTI**

## **DIJAGNOSTIČKI PRISTUP**

**Klinička slika u bolesnika s ABI ovisi o primarnom stanju koje je izazvalo akutno oštećenje bubrežne funkcije, prisustvu anurije ili oligurije i izraženosti simptoma i znakova uremičnog sindroma.**

## 40 Acute renal failure: clinical aspects

O'Callaghan C, Brener B. The Kidney at a glance. Oxford, 2002.



### Key questions in renal failure

1. Is there a life threatening complication requiring urgent treatment?
2. Is the renal failure acute or chronic?
3. If acute, is it prerenal, renal or postrenal?
  - If pre- or postrenal, treat cause
  - 4. If it is renal, what is the diagnosis?

(E elevated)  
↑ ↑ ↑

Pulse  
(P increased)  
↑ ↑ ↑

Urine volume  
(Urine output)  
↓ ↓ ↓

Weights  
(Weight gain)  
↑ ↑ ↑

NitroPrde  
Ammonium sulphate  
ACEI  
Radio contrast  
(Normal)  
↓ ↓ ↓

Urea  
(Urea level)  
↑ ↑ ↑

Creatinine  
(Creatinine level)  
↑ ↑ ↑

### Renal causes of ARF

Diagnosis	Clinical Features	Investigations
Rhabdomyolysis	Muscle pain	Creatinine kinase Red cell casts
Glomerulonephritis		Anti-GBM antibodies
Escherichia coli disease	Pulmonary haemorrhage	ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
Vasculitis	• Diarrhoea, fever, abdominal pain, joint/musculoskeletal signs, rash	Anti-dsDNA, anti-nuclear antibodies
SLE	Drug cause	Antineutrophil cytoplasmic antibodies
Interstitial nephritis	Diarrhoea	Urinalysis (blood and urine)
Hemolytic uraemic syndrome	Multiple factors, especially in hospitals	Hb & haemoglobin
Acute tubular necrosis		Granular tubular casts

- Dva važna uzroka ABI, posebno u hospitalnim uslovima, su ATN zbog ishemije ili nefrotoksina i prerenalna bolest (kardijalna dekompenzacija, gubitak volumena, sepsa).
  - Drugi, manje česti uzroci mogu se jednostavno odrediti zahvaljujući karakterističnim podacima iz anamneze, fizikalnog pregleda, nalaza urina i ultrasonografije.
  - Ultrasonografija je metoda izbora za dijagnosticiranje opstrukcija urinarnog trakta s hidronefrozom.

- Na akutni intersticijski nefritis treba posumnjati kada se dobije podatak o uzimanju lijekova i ako su u urinu prisutni eritrociti i leukociti, često eozinofili i leukocitni cilindri.
- Anamnestički podaci, edemi, povišen krvni tlak i nalaz eritrocita, ertitrocitnih cilindara i proteinurije upućuju na akutni glomerulonefritis.

- Glavni kriteriji za dijagnozu ABI su:

- smanjenje 24h diureze na manje od 500 ml
- porast plazmatske koncentracije uree i kreatinina
- porast plazmatske koncentracije K i P s padom koncentracije Ca i venskog bikarbonata

- Glavni nalazi kojima se razlikuju prerenalna bolest i ATN su:

- *Odnos uree i kreatinina u plazmi*

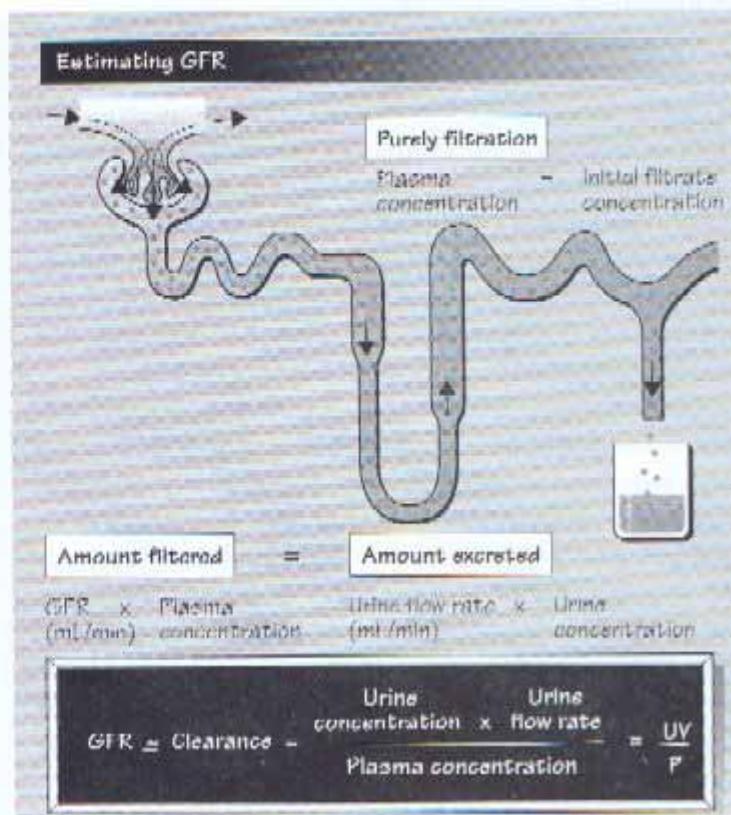
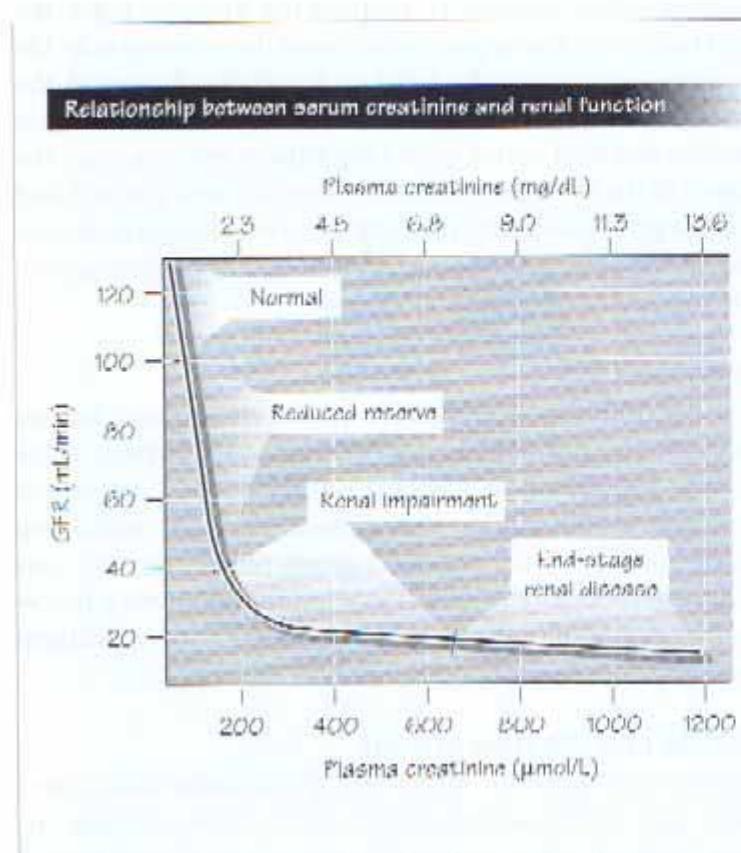
- Taj odnos je normalno 10-15: 1 u ATN, a može biti veći od 20:1 u prerenalnoj bolesti zbog povećanja pasivne reapsorpcije uree koja slijedi povećani proksimalni transport natrijuma i vode.

- *Brzina porasta koncentracije kreatinina u plazmi*

- Kreatinin u plazmi ima tendenciju da raste progresivno brzinom od 26-44 mikmol/l dnevno u ATN. Sporiji porast kreatinina s periodičnim smanjenjima sugerira prerenalnu bolest.

O'Callaghan C, Brener B. *The Kidney at a glance*. Oxford, 2002.

## 5 The kidney: laboratory investigations and diagnostic imaging



- Važni dijagnostički parametri su:

- *Nalaz urina*

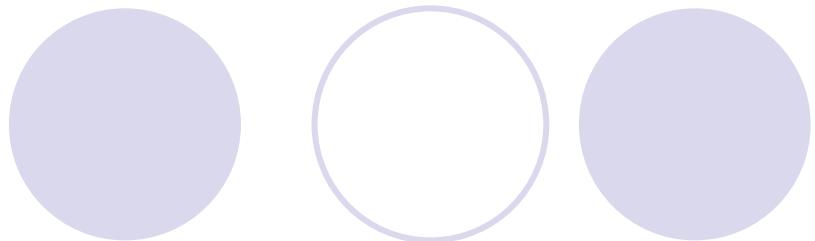
- Najvažniji neinvazivni dijagnostički test
      - sediment urina može ukazivati na dijagnozu.

- Prerenalna ABI

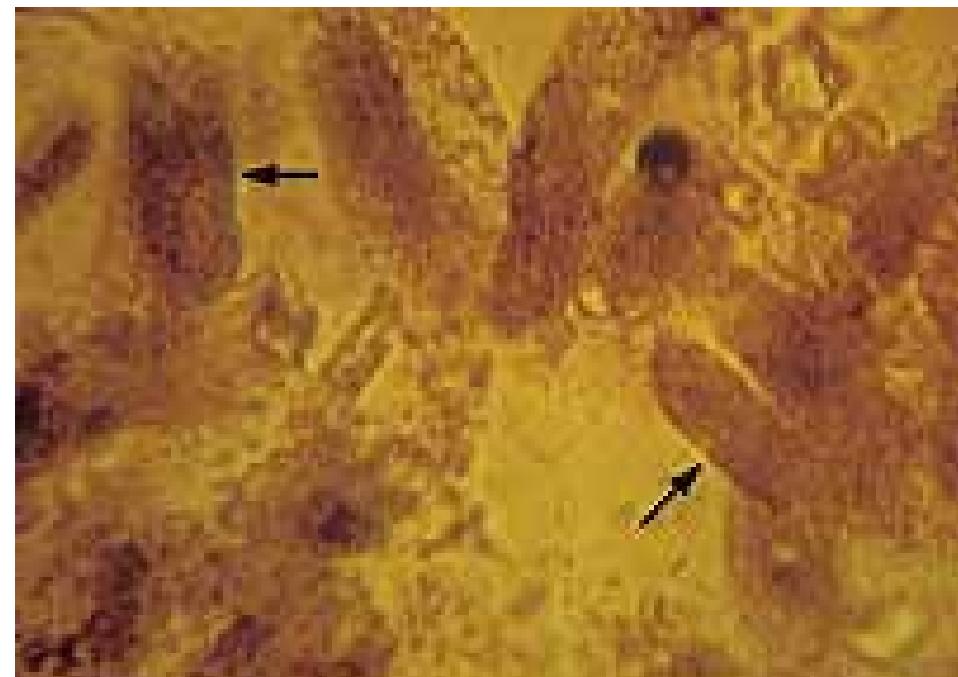
- nalaz urina je normalan ili blizu normalnog (hijalini cilindri)

- ATN

- granulirani ili cilindri od epitelnih stanica
    - slobodne epitelne stanice
    - njihovo odsustvo ne isključuje ATN (blaga i umjero teška stanja i neoligurična ATN).



Hyaline and granular casts seen on urine microscopy. (Left) Hyaline casts (arrows). (Right) Granular casts (arrows).





**Uzorke urina i krvi treba  
uzeti odmah, prije  
nadoknade tekućina ili  
davanja diuretika!**

**Figure 1. Photomicrograph of Urinary Sediment Obtained from a Patient with Acute Tubular Necrosis ( $\times 200$ ).**

Multiple broad, brown, granular casts are composed of Tamm-Horsfall glycoprotein, cells, remnants of shed brush border, and other cellular debris.

- *Volumen urina*

- Volumen urina je varijabilan, od anurije i oligurije do normalne količine.

- Volumen urina određen je i GF i razlikom između GF i tubularne reapsorpcije.

- *Osmolalnost urina*

- Gubitak sposobnosti koncentracije urina - rani i skoro univerzalni nalaz u ATN.

- osmolalnost urina pada ispod 350 mOsm/l.
    - osmolalnost urina preko 500 mOsm/l indicira prerenalnu bolest - hipovolemični stimulus sekrecije antidiuretskog hormona i održavanje normalne tubularne funkcije.

## ● *Ekskrecija natrijuma urinom*

- Mjerenje koncentracije Na u urinu je najkorisnije u svrhu razdvajanja ABI uzrokovane ATN-om (preko 40 mEq/l) ili smanjenjem efektivnog volumena (ispod 20 mEq/l).
- Međutim, koncentracija Na u urinu je pod uticajem količine urina. Taj problem se može neutralizirati računanjem frakcijske ekskrecije natrijuma (FENa):

$$\text{FENa \%} = (\text{UNa} \times \text{PCr}) / (\text{PNa} \times \text{UCr}) \times 100$$

UCr i PCr - kreatinin u urinu i u plazmi, UNa i PNa - Na u urinu i plazmi.

- Determinacija FENa je osnovni i najjednostavniji rani marker ABI (Schrier, 2004).

- FENa je najtačnija procjena da li je u pitanju prerenalna ABI ili ATN.
  - Vrijednosti ispod 1%
    - prerenalna bolest - reapsorpcija skoro cijele količine filtriranog Na upućuje na adekvatan odgovor na smanjenu renalnu perfuziju.
    - Nizak FENa može se vidjeti i u slučajevima normalne tubularne funkcije i niske GF (akutni glomerulonefritis, vaskulitis, akutna opstrukcija UT).
  - Vrijednosti preko 2% ukazuju na ATN.
  - Vrijednosti između 1 i 2% mogu se vidjeti u oba slučaja.

- FENa je manja od 1% kada se kreatinin i urea akumuliraju u krvi u slučaju pada GF sekundarno zbog renalne vazokonstrikcije, a s intaktnom tubularnom funkcijom,
- Izuzeci od ovog pravila su upotreba diuretika, posebno manitola i glikozurija. Naravno da pravilo ne važi za bolesnike s hroničnom bubrežnom insuficijencijom (Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J Clin Invest 2004; 114: 5-14).

## ● *Glomerularna filtracija*

- Stepen glomerularne filtracije (GF) obično se, u kliničkim uvjetima, procjenjuje plazmatskom koncentracijom kreatinina ili kreatinin klirensom.
  
- Procjena GFR nema dijagnostičko značenje, ali je važna za određivanje stepena oštećenja renalne funkcije i praćenje toka bolesti

- Klirens slobodne vode

- Jednostavna i prilično tačna metoda identifikacije rane, subkliničke renalne disfunkcije. Može se izračunati prema Smith-ovoj metodi:

$$C_{H_2O} = V(1 - U_{osm}/P_{osm})$$

(gdje je  $V$  - volumen urina u ml/m;  $U_{osm}$  - osmolalnost urina u mmol/l;  
 $P_{osm}$  - osmolalnost plazme u mmol/l)

- Normalnim se smatraju vrijednosti od -100 (ili više negativne) do -20 ml/h, a patološke su od -20 d 0 ml/h ili pozitivne.
  - Patološke vrijednosti klirensa slobodne vode prethode porastu uree i kreatinina u bolesnika koji razvija renalnu insuficijenciju (Salenger R, Gammie JS, Vander STJ. Postoperative care of cardiac surgical patients. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw Hill, 2003: 430-469).

## Urinarni pokazatelji prerenalne azotemije i ABI

Test	Prerenalna azotemija	ABI
Osmolalnost urina (mOsm/kg)	> 500	< 400
Natrijum u urinu (mEq/l)	< 20	> 40
Odnos kreatinina urin/plazma	> 40	< 20
Frakcijska ekskrecija natrijuma (%)	< 1	> 2
Frakcijska ekskrecija uree (%)	< 35	> 35
Sediment urina	normalan nekad hijalini ili fino-granulirani cilindri	tubularne epitelne stanice, granulirani i smeđi cilindri

**Table 1: Evaluation Of Oliguria**

	Pre-Renal	ATN
<b>U:P Osmolality</b>	>1.4:1	1:1
<b>U:P Creatinine</b>	>50:1	<20:1
<b>Urine Na (mEq/L)</b>	<20	>80
<b>FENa (%)</b>	<1	>3
<b>RFI %</b>	<1%	>1%
<b>CCR (mL/min)</b>	15-20	<10
<b>BUN/Cr</b>	>20	<10

**ATN** = acute tubular necrosis; **CCR** = creatinine clearance; **FENa** = fractional excretion of sodium; **Na** = sodium; **U:P** = urine:plasma. **RFI** = Renal Failure Index, calculated as Urinary Sodium / (Urinary Creatinine / Serum Creatinine)

## • *Radiološki pregledi*

- Nezamjenjivi u slučajevima opstrukcije, kamenaca, cisti, tumora, renalnih vaskularnih bolesti, anomalija, vezikoureteralnog refluksa. Najčešće korištene pretrage su:
  - Nativni snimak abdomena (urotrakta) za grubu procjenu veličine i oblika bubrega i prisustva kamenaca
  - Ultrasonografija je metoda izbora za dijagnosticiranje opstrukcije urinarnog trakta i treba da se uradi svakom bolesniku s renalnom insuficijencijom nepoznatog uzroka. Odredjuje se veličina, oblik i položaj bubrega, izgled kore i kanalnog sistema, prisustvo kamenaca, tumora, cisti, apscesa ili drugih fokalnih lezija.
  - Dopler ultrasonografijom može se odrediti renalni vaskularni protok.

- Intravenska urografija - izgled kaliksa, veličina i oblik bubrega, fokalne lezije, gruba procjena funkcije bubrega. Zbog korištenja kontrasta danas je ultrasonografija preuzela njen raniji značaj.
- Ipak je IVU metoda izbora u dijagnosticiranju strukturalnih oštećenja u hroničnom pijelonefritisu, medularnom spužvastom bubregu i papilarnoj nekrozi.
- Kompjuteriziranim tomografijom (CT) mogu se dobiti informacije koje uglavnom pruža i ultrasonografija, ali s manje subjektivnog elementa i s više tačnosti kad su u pitanju manje lezije.

- Magnetna rezonanca je standardna metoda za dijagnosticiranje renalne venske tromboze. Treba je primjenjivati onda kada se ultrasonografijom ne može dobiti pouzdana informacija i kada se ne može koristiti CT s kontrastom.
- Renalna arteriografija i venografija se danas manje koriste jer postoje neinvazivne metode dijagnosticiranja i treba ih primjenjivati u nejasnim slučajevima kada druge metode nisu dale odgovor.

- Radioizotopi: rana detekcija VUR-a i ožiljaka je moguća korištenjem  $^{99m}$ -tehnecijum dimercaptosuccinil kiselinom (DMSA) i preferira se u djece
- Mikciona cistroureterografija - u dijagnosticiranju VUR-a
- Retrogradna ili anterogradna pijelografija - tretman opstrukcije urinarnog trakta

- Biopsija bubrega - onda kada drugim dijagnostičkim testovima nije bilo moguće postaviti dijagnozu
- Prije biopsije se mora provjeriti koagulacioni status, a bolesnik ne treba da uzima aspirin ili nesteroidne antireumatike barem sedam dana prije biopsije. Heparin treba isključiti iz terapije dan ranije.
- Uprkos ovim mjerama opreza prolazna mikroskopska hematurija se dogodi u skoro svih bolesnika, a prolazna makrohematurija u 3-10% slučajeva. Izraženo krvarenje s hipotenzijom doživi 1-2% bolesnika.

## Indikacije i kontraindikacije za perkutanu renalnu biopsiju

### **Indikacije**

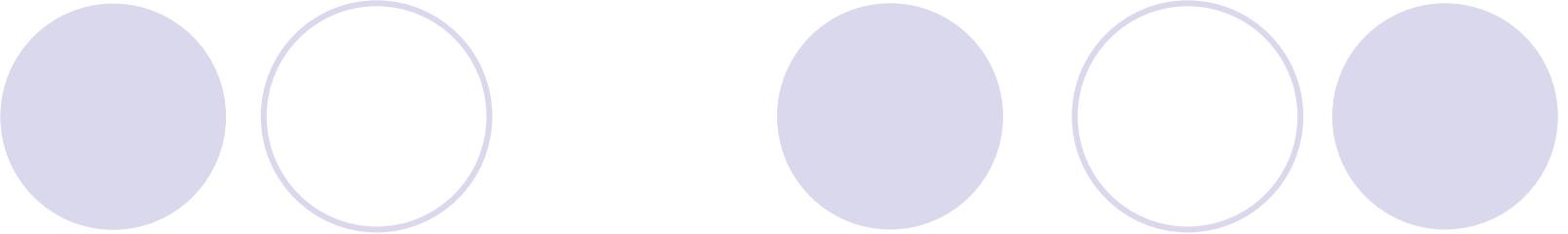
izolirana glomerularna hematurija sa proteinurijom  
nefrotički sindrom  
akutni nefritički sindrom  
neobjašnjiva akutna ili subakutna renalna insuficijencija

### **Kontraindikacije:**

koagulopatija  
mali bubrezi sa hroničnom ireverzibilnom bolesti  
teška hipertenzija koja se ne reguliše sa antihipertenzivima  
multiple bilateralne ciste ili tumori  
hidronefroza  
aktivna renalna ili perirenalna infekcija  
nekooperativan bolesnik  
solistarni bubreg izuzev transplantiranog

- ABI ima inicijalnu i glavnu, te fazu oporavka. Vrlo je značajno prepoznati inicijalnu fazu (vrijeme između djelovanja uzroka i pojave ABI) u cilju prevencije ozbiljnih oštećenja, ali to najčešće nije moguće jer nema karakterističnih simptoma ni znakova.
- Oliguriја može biti glavni znak inicijalne i glavne faze ABI, međutim, čak 40-50 % bolesnika nema smanjenu diurezu.
- Mada neoligurična ABI može biti posljedica bilo kojeg tipa ABI, uključujući i ishemični i toksični inzult, ipak se najčešće javlja nakon upotrebe aminoglikozida.

- Oligurija prosječno traje 10-14 dana
  - Ali može biti kratkotrajna (nekoliko sati) i produžiti se na više sedmica.
- Infekcija komplicira 30-70 % ABI i vodeći je uzrok smrtnosti
  - Slijede kardiovaskularne komplikacije (15-30 %) i gastrointestinalna hemoragija (10-30 %).
- Faza oporavka nastaje kad GF počne rasti i kad se prestanu povećavati serumske koncentracije uree i kreatinina.



- U oliguričnoj ABI faza oporavka se poklapa s progresivnim povećavanjem diureze. Renalna funkcija se kontinuirano oporavlja i godinu dana iza ABI, iako se klinički oporavak odigra u toku dvije sedmice.

# LIJEĆENJE ABI

- U neposrednom terapijskom pristupu teškom bolesniku s oligurijom ili anurijom treba:
  - procijeniti i odmah korigirati bilo koji kardiorespiratorni poremećaj
  - pobrinuti se za bilo koju posljedicu renalne disfunkcije (hiperkalijemija, hipervolemija, acidoza, značajna uremija)
  - isključiti opstrukciju urinarnog trakta
  - detaljno razmotriti upotrebu lijekova
  - ustanoviti uzroke ABI i rješavati ih

- Ako bolesnik ima anuriju treba pažljivo pregledati donji dio urinarnog trakta
- Prvo misliti na retenciju i zapušen urinarni kateter
- Prije nego se bolesniku da diuretik mora se osigurati adekvatan intravaskularni volumen i kardijalna funkcija
- U teških bolesnika koji se liječe u ICU često se razvije apsolutna ili relativna hipovolemija, poremećaj renalne perfuzije, sepsa, insuficijencija jetre, okluzija krvnih žila
- Misliti na neželjene efekte lijekova i radiokontrasta

# Prognostički je važno je li ABI oligurična ili ne?

- Smatra se da neoligurična ABI ima bolju prognozu oporavka bubrežne funkcije
- Neoligurični bolesnici imaju veću GF, mogu izlučiti više azotnih materija, vode i elektrolita, tako da je postizanje neoligurične ABI jedan od zadataka u tretmanu već razvijene ABI.
- U liječenju ABI prvi i najvažniji korak je otklanjanje uzroka, odnosno određivanje tipa ABI: prerenalni, renalni ili postrenalni.

# Nadoknada volumena

- Centralni venski tlak - svaki bolesnik sa ABI u ICU
- Kristaloidi - prvi izbor
  - 0.9% NaCl ili Ringer laktat
  - 200 ml ekspanzije volumena na svakih 1000 ml date otopine; poluživot u plazmi 20-30 minuta
  - U teškoj hipovolemiji, gubitku krvi ili sepsi kristaloidi ne mogu restaurirati mikrocirkulaciju

# • Koloidi

- Sadrže makromolekule i zadržavaju se u intravaskularnom prostoru
- Rizik volumnog preopterećenja i anafilaksije

Table 2. Characteristics of colloid solutions\*

Colloid Solution	Maximal Volume Effect (%)	Duration of Volume Effect (100%) (h)	Risk of Anaphylaxis (Grade III or IV) (%)	COP (mmHg)	Dose Limit (ml/kg per d)
Albumin, 5%	100 to 150	4	0.032	20	None
Albumin, 20%	Up to 400	4 to 6	0.032	74	None
Gelatin MF, 3%	100	1 to 2	0.056	24	None
Dextran 60, 6%	130	4 to 6	0.067 <sup>b</sup>	26	20
Dextran 40, 10%	175	3 to 4	0.067 <sup>b</sup>	170	20
HES 200/0.5, 6%	100	4	0.023	26	33
HES 200/0.5, 10%	150	4	0.023	64	20
HES 200/0.62, 6%	110	8		28	20

\* HES, hydroxyethyl starch. The pharmacological characteristics of colloid solutions were observed in healthy patients. The maximal volume effect represents the intravascular volume expansion related to the infused volume. Data were taken from references 2, 4, 9, 17, and 24 and from product information.

<sup>b</sup> With haptens prophylaxis.

Ragaller MJR, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S33-S39

# DIURETIK ?

- Ukoliko su isključeni prerenalni faktori - potentni diuretik Henlejeve petlje ili osmotski diuretik.
  - Razvoj jakih diuretika Henlejeve petlje u proteklih 30 godina signifikantno je poboljšao kvalitet života bolesnika s hroničnom renalnom insuficijencijom, ali je njihova uloga u potencijalnoj ili već prisutnoj ABI još nedovoljno jasna.
- U ranoj fazi ABI s korekcijom prerenalnih faktora, uspostavljanjem diureze može se prevesti oligurični u neoligurični oblik ABI.
- Inicijalna doza 100-200 mg furosemida u infuziji ili 10-40 mg svaki sat
  - Ako nema odgovora za dva sta udvostručiti dozu i eventualno dodati tiazid
  - Ako nema odgovora za narednih nekoliko sati prekinuti terapiju

# DOPAMIN?

- Dopamin u niskim dozama (manje od 5 µg/kg/min) se trideset godina preporučivao u terapiji oliguričnih bolesnika na bazi njegove akcije na dopaminergične renalne receptore.
- Međutim, nove, velike, multicentrične, randomizirane, kontrolirane studije su pokazale da u teških bolesnika s rizikom ABI dopamin nema protektivni efekat.
- Osim toga niske doze dopamina u takvih bolesnika pogoršavaju splanhičnu oksigenaciju te funkciju gastrointestinalnog, endokrinog i imunološkog sistema (Holmes CL, Walley KR. Bad medicine. Low dose dopamine in the ICU. Chest 2003; 123: 1266-1275).
- Dopamin koji se daje u svrhu provokacije diureze isključiti ako nema odgovora u roku od šest sati

# Hiperalimentacija?

## Faktori rasta?

- Hiperkatabolična ABI ima lošu prognozu – totalna parenteralna prehrana
  - Hiperalimentacija (s proteinima ili bez njih) nije uticala signifikantno na poboljšanje nutricijskog statusa u dosadašnjim randomiziranim studijama.
  - Imunoglobulin G davan na početku ABI reducira mortalitet, moguće zbog smanjenja jačine infektivnih komplikacija udruženih s ABI .
- Rekombinantni humani hormon rasta (rhGH) počinje se koristiti u liječenju bolesnika s ABI, u cilju smanjenja akutnog kataboličkog stresa (poboljšava imune funkcije i brzinu zaliječivanja rana, ali rezultati su još diskutabilni).

# Nutritivne potrebe u bolesnika s ABI

- Proteini ili aminokiseline
  - Ako nema hiperkatabolizma - 1g/kg TT dnevno
  - Hiperkatabolična stanja - 1.2 g/kg TT dnevno
- Glukoza - Ne više od 5 g/kg TT dnevno
- Masnoće - 0.5-1 g/kg TT dnevno
- Energetski unos - 35 kcal/kg TT/dnevno
  - Glukoza i masnoće u odnosu 60:40 ili 50:50
- Nadoknada vitamina rastvorljivih u vodi
- Enteralna prehrana - olakšava uspostavu funkcije crijeva

# BIKARBONATI

- Najvažnije posljedice teške acidemije (krvni pH < 7.20) su:
  - poremećaj kontraktilnosti miokarda, arteriolarna dilatacija, venokonstrikcija
  - centralizacija krvnog volumena, povećan pulmonalni vaskularni otpor
  - redukcija srčanog „output“-a, arterijskog krvnog tlaka
  - redukcija hepatičnog i renalnog krvnog protoka
  - smanjenje praga ventrikularne fibrilacije, hiperventilacija
  - mišićna slabost, uključivši i respiratorne mišiće, dispnea
  - povećani metabolički prohtjevi, rezistencija na inzulin, redukcija ATP sinteze
  - hiperkalijemija, povećana degradacija proteina, poremećena regulacija staničnog volumena
  - koma (Adrogue HJ, Madias NE. Management of life - threatening acid - base disorders. NEJM 1998; 338: 26-34).

- Intravenski natrijum bikarbonat je osnovno sredstvo za liječenje teške acidemije
- Druge alkalizirajuće soli nisu pogodne jer se tek metaboliziraju u bikarbonat, proces koji može biti ozbiljno poremećen u prisustvu jetrene bolesti i cirkulatorne insuficijencije.
- Treba dati bolesniku onoliko bikarbonata koliko je potrebno da se pH krvi vrati na sigurniji nivo od 7.20.

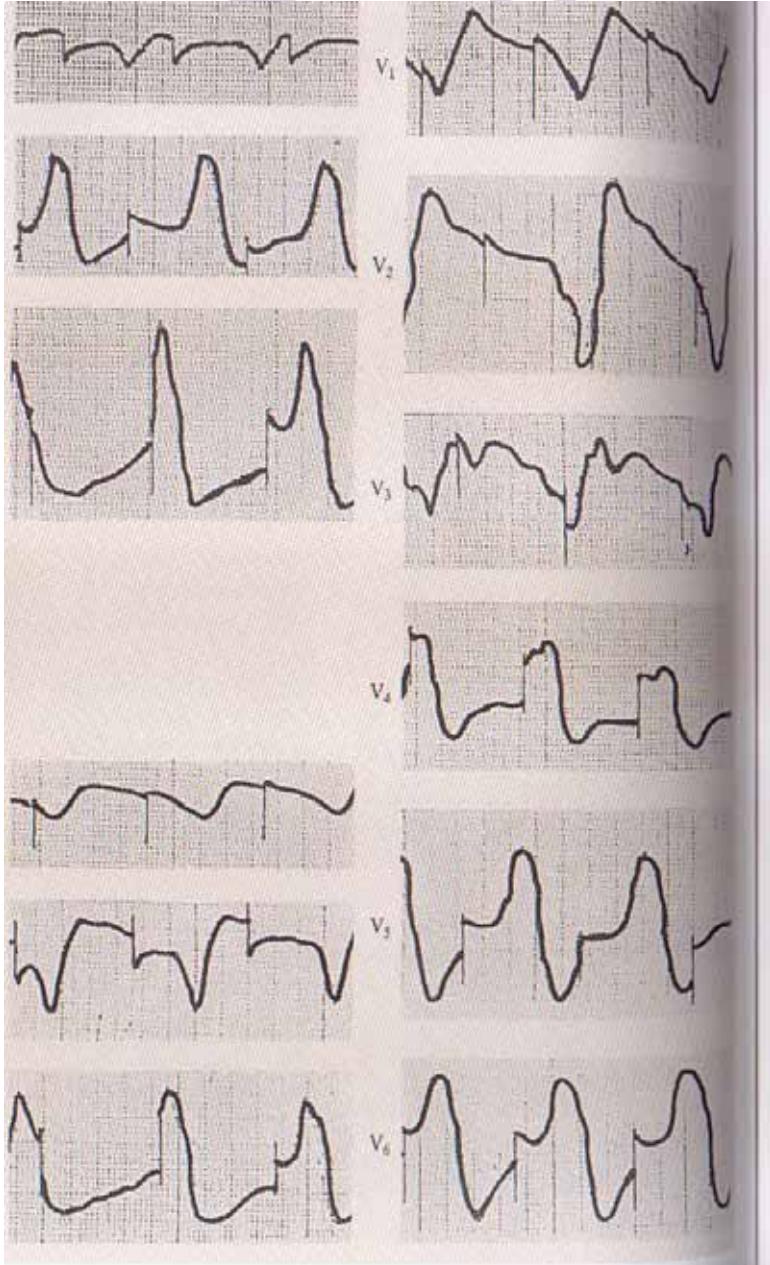
- Da bi se postigao taj cilj, plazmatski bikarbonat mora porasti za 8-10 mmol/l - ne postoji jednostavna preskripcija.
- Prostor distribucije bikarbonata je varijabilan, ali se računa kao 50% od tjelesne težine
- Npr. da bi se koncentracija bikarbonata podigla sa četiri na osam mmol/l u osobe koja ima 70 kg trebalo bi dati  $4 \times 70 \times 0.5$  ili 140 mmol NaHCO<sub>3</sub>.

- Izuzev u stanjima ekstremne acidoze, bikarbonat treba davati kao infuzijsku otopinu u trajanju od najmanje deset minuta.
  - 30 minuta nakon završetka terapije procjenjuje se efekat od kojeg zavisi dalja terapija.
- 
- Popratni neželjeni efekti bikarbonata su
    - hipernatremija i hiperosmolalnost (posebno ako se daje 1 N otopina bikarbonata)
    - hipervolemija i alkaloza
    - oslobođanje ugljen dioksida tokom korekcije acidemije može biti opasno u bolesnika s ograničenom respiratornom rezervom, cirkulatornom insuficijencijom ili u toku kardiopulmonalne resuscitacije.
  - Miješana venska krv najbolje reflektira acidobazni status tkiva (Adrogue HJ, Madias NE. Management of life - threatening acid - base disorders. NEJM 1998; 338: 26-34).

# KALIJ

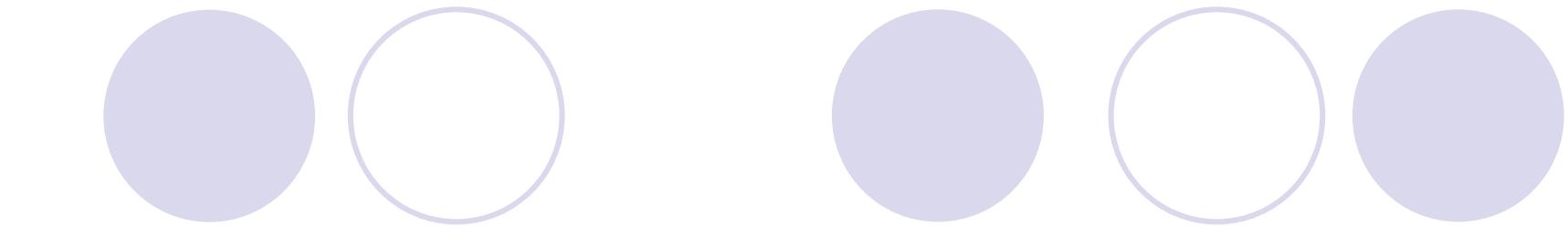
- Hiperkalijemija je, u bolesnika s oliguričnom ABI, medicinski hitno stanje - opasnost zastoja srca ili mišićna paraliza.
- Važno je misliti na mogućnost hiperkalijemije:
  - ABI ili HBI
  - Trauma (rabdomioliza) ili opekotine
  - Multiorganska insuficijencija i katabolizam
  - Unutrašnje krvarenje

- Mada se teški simptomi hiperkalijemije obično ne pojavljaju dok je plazmatski kalijum ispod 7 mEq/l (ako porast nije prebrz), različite su reakcije bolesnika. Oni mogu biti bez simptoma ili se žaliti na generaliziranu slabost, malaksalost, trnnjenje cijelog tijela, često nogu ili ruku, nekad samo jezika i usta, oduzetost nogu, palpitacije.



*5.b. Poslije otpusta bolesnika je uzimala (medu ostalim) kalij i Aldactone. Ta nepoželjna komada povišila je razinu kalija preko 8 mEq/l. Ventrikularni je kompleks bio bizarno deformiran i odgovora miokarda na elektrostimuluse.*

- Elektrokardiografske promjene izazvane hiperkalijemijom: prvo se pojave visoki šiljasti T valovi, skraćen QT interval i depresija ST spojnice. Slijedi širenje QRS kompleksa i PR intervala sa gubitkom P vala. Ove promjene se gube nakon korekcije. Na kraju može doći do ventrikularne fibrilacije ili asistolije, te zastoja srca i iznenadne smrti. Bolesnika sa velikim rizikom opasnih kardijalnih aritmija treba kontinuirano monitorirati. Elektrokardiografski nalaz generalno korelira sa nivoom kalijuma, ali se opasne aritmije mogu dogoditi praktično na bilo kojem stupnju hiperkalijemije.



- Asimptomatskog bolesnika sa kalijumom oko 6.5 mEq/l bez elektrokardiografskih znakova hiperkalijemije možemo liječiti smolama, jonskim izmjenjivačima (npr. Kayexalate), a ako bolesnik ima kalijum ispod 6 mEq tretira se sa dijetom sa malo kalijuma i diureticima. Bilo koji ekstra izvori kalijuma (supstituenti soli i suplementi kalijuma) treba da se zabrane, kao i svaki lijek (nesteroidni antireumatici, ACE inhibitori) koji može dovesti do porasta kalijuma. Problem sa procjenom plazmatskog kalijuma je da je često nejasno kada je hiperkalijemija hronično, a kada akutno stanje sa opasnošću daljeg porasta. Specifičan tretman je upravljen prema antagoniziranju membranskih efekata kalijuma, utjerivanju kalijuma u stanice, odnosno odstranjivanju viška kalijuma iz tijela. Ukoliko se ne reaguje na vrijeme smrtnost zbog hiperkalijemije može biti i do 70 %.

- Postupak prije dolaska u bolnicu:
  - Bolesniku sa ustanovljenom hiperkalijemijom ili bubrežnom insuficijencijom treba sigurati intravenski pristup i monitorirati ga ako je moguće. U slučaju hipotenzije ili širokih QRS kompleksa na elektrokardiogramu, treba odmah dati bikarbonat, kalcijum i insulin (vidi dole).
- Postupak u hitnoj službi i u prijemnoj službi
  - Bolesnika treba staviti na kontinuirani elektrokardiografski monitoring, često provjeravati vitalne znakove i uraditi biohemijske pretrage. Iz tretmana isključiti sve lijekove koji mogu uticati na homeostazu kalijuma. Ako je hiperkalijemija teška (kalijum preko 7.0 mEq/l) ili bolesnik ima simptome treba početi tretman prije drugih dijagnostičkih postupaka. Takvog bolesnika treba hospitalizirati u jedinicu intenzivne njegе. Preporučuje se konsultovati nefrologa u svakom slučaju.

- Redom su navedeni modaliteti terapije prema brzini djelovanja:
  - 1) kalcijum: direktno antagonizira membransku aktivnost zbog hiperkalijemije pa je  $\text{CaCl}_2$  inicijalna terapija izbora u cilju stabilizacije membrana. Depolarizacija zbog hiperkalijemije dovodi do inaktivacije natrijumskih kanala i smanjuje membransku ekscitabilnost. Kalcijum antagonizira ovaj membranski efekat hiperkalijemije, mada nije sasvim jasno kako se to postiže. Kalcijum je indiciran u bolesnika sa signifikantnim elektrokardiografskim abnormalnostima. Protektivni efekat kalcijuma počinje za par minuta, ali kratko traje. Zato je infuzija kalcijuma indicirana samo u teškim hiperkalijemijama kada je opasno čekati još 30-60 minuta koliko treba da djeluju insulin i glukoza ili natrijev bikarbonat. Uobičajena doza je 10 ml 10% Ca glukonata u sporoj infuziji tokom 2-3 minuta i uz stalni monitoring srčane funkcije. Doza se može ponoviti nakon 5 minuta ako elektrokardiografske promjene perzistiraju. Može se dati i 10% kalcijum hlorid 5 ml i.v. tokom 2 minute. Djeci se daje 10% Ca glukonat 1 ml/kg tjelesne težine intravenski tokom 5 minuta ili 10%  $\text{CaCl}_2$  0.2 ml/kg tjelesne težine. Treba prestati sa davanjem Ca ako se pojavi bradikardija. Ca ne daje u otopini koja sadrži bikarbonat jer se precipitira u  $\text{CaCO}_3$ . U bolesnika koji se liječe preparatima digitalisa treba da se daje samo ako je neophodno potrebno jer hiperkalcemija povećava toksičnost digitalisa. Ca se može davati u trudnoći.

- 2) insulin i glukoza: insulin snižava plazmatski K ubacivanjem u stanicu (povećava aktivnost NaKATP-aze u skeletnim mišićima). Insulin se može dati u dozi od 10 IU sa 50 ml 50% glukoze kao i.v. bolus, iza čega slijedi infuzija 5% glukoze da se prevenira hipoglikemija), ili se može dati samo 50 ml 50% glukoze što će izazvati promptno povećanje endogene sekrecije insulina (manje efikasno). Efikasna terapija obično znači pad plazmatskog K za 0.5 - 1.5 mEq/l, efekat počinje za 15 minuta, dostiže pik nakon 60 minuta i traje nekoliko sati. Djeci se daje 2 ml/kg tjelesne težine 25% otopine dekstroze sa 0.1 U/kg insulina tokom 30 minuta.
- Egzogeni insulin može izazvati hipoglikemiju ako se istovremeno ne doda dovoljna količina glukoze. Ako se, npr. da 10 IU insulina sa 25 grama glukoze, glikemija će pasti ispod 3 mmol/l u 75% inicijalno normoglikemičnih bolesnika. Povećavajući inicijalnu dozu glukoze na 40 grama u kontinuiranoj infuziji možemo prevenirati ovaj problem. Odgovarajući tretman u bolesnika sa diabetes melitusom varira sa glikemijom. I insulin i glukoza treba da se daju ako je glikemija normalna ili blago povišena, a insulin sam se daje ako je bolesnik već sa izraženom hiperglikemijom. Treba izbjegavati davanje glukoze bez insulina slučaju dijabetičke kome ili ekstremno visokih vrijednosti glukoze, teško dehidriranih bolesnika, onih sa delirium tremens i hepatičnom komom, te izbjegavati davanje koncentriranih otopina u slučaju intraspinalne ili intrakranijalne hemoragije. Može se dati u trudnoći.

3) natrijum bikarbonat: povećanje sistemskog pH sa natrijum bikarbonatom rezultira oslobađanjem hidrogen iona iz stanica (kao dio reakcije pufera) što je povezano sa ulaskom kalijuma u stanicu da bi se održala elektroneutralnost. Ako se koristi kao monoterapija, natrijum bikarbonat generalno izaziva malu akutnu redukciju plazmatske koncentracije kalijuma (obično manje od 0.5 mEq/l). Uobičajena doza je 45 mEq 8.4 % natrijum bikarbonata u infuziji tokom 5 minuta, što se može ponoviti kroz 30 minuta ako treba. Djeci se daje 1-2 mEq/kg tjelesne težine tokom 5-10 minuta i može se ponoviti nakon 10 minuta. Dojenčadi se ne daje 8.4% otopina nego samo 4.2% otopina natrijum bikarbonata u dozi od 0.5 mEq/kg tjelesne težine tokom 5-10 minuta. Alternativno, natrijum bikarbonat se može dodati u 5% glukozu ili fiziološku otopinu. Potrebno je monitorirati acidobazni status da ne bi došlo do razvoja alkaloze. Otopina bikarbonata sa natrijumom može pogoršati hipervolemiju u bolesnika sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom. Bikarbonat ima povoljan efekat u bolesnika sa hiponatremijom, jer porast natrijuma u plazmi takođe može reducirati elektrokardiografske promjene zbog hiperkalijemije. Može se dati u trudnoći.



- 4) beta-adrenergični agonisti: kao i insulin, beta<sub>2</sub> adrenergični agonisti utjeruju kalijum u stanicu povećavajući aktivnost NaKATP-aze, pa se ovi lijekovi mogu efikasno koristiti u akutnom tretmanu hiperkalijemije. Albuterol (Ventolin) 10-20 mg u 4 ml fiziološke otopine kao nazalna inhalacija tokom 10 minuta ili 0.5 mg u intravenskoj infuziji ili epinefrin 0.05 mikrograma/kg TT po minuti u intravenskoj infuziji (snižava kalijum za 0.5-1.5 mEq/l). Pik efekta je unutar 30 minuta sa i.v. infuzijom, nakon 90 minuta sa nazalnom inhalacijom. Albuterol se može dodati insulinu sa glukozom da bi se pojačao efekat. Neželjeni efekti beta<sub>2</sub> agonista su blaga tahikardija i eventualno angina u rizičnih bolesnika, pa ih treba izbjegavati u bolesnika sa poznatom koronarnom bolesti. Bolje je ne davati ih u trudnoći.

- 5) diuretici Henlejeve petlje i tiazidi: prolazno snižavaju plazmatski kalijum. Potrebno je nekoliko sati do postizanja efekta. Daje se 20-40 mg furosemida (Lasix) intravenski. Bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom rijetko će dobro odgovoriti na diuretsku terapiju u cilju značajnog sniženja kalijuma, a njima u svakom slučaju treba dati veću dozu. Djeci se daje 0.5-2.0 mg/kg tjelesne težine i.v., može se doza povećati do, ali ne preko 6 mg/kg tjelesne težine. Ne treba davati furosemid u slučaju poznate anurije i u hepatičnoj komi, a bolje ga je ne davati u trudnoći.
- 6) Smole-jonski izmjenjivači: glavna dostupna smola je natrijum polistiren sulfonat (SPS, Kayexalate). Ova smola veže K (i Ca i Mg u manjem stepenu) i oslobađa Na. Svaki gram smole može vezati do 1 mEq K. Potencijalni neželjeni efekat je pogoršanje edema zbog retencije Na. Smola se može dati oralno ili kao retenciona klizma. Oralna doza je obično 20 grama sa 100 ml 20% sorbitola (solucija) da se prevenira konstipacija. Može se ponoviti svakih 4-6 sati. Djeci se daje 25-50 g sa 100 ml 20% sorbitola oralno ili rektalno. Niža doza (5-10 grama sa obrokom) se općenito dobro tolerira (bez mučnine i konstipacije) i može se koristiti za kontrolu hronične blage hiperkalijemije u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, često bez potrebe za dodatnom laksativnom terapijom. Kada se daje kao klizma, 50 grama smole se pomiješa sa 50 ml 70% sorbitola i 100-150 ml obične vode. Ovu klizmu treba zadržati u kolonu barem 30-60 minuta, a najbolje 2-4 sata, što će sniziti kalijum za 0.5-1 mEq/l i može se ponavljati svaka 2-4 sata. Potencijalna rijetka komplikacija je intestinalna nekroza zbog smanjenog motiliteta kolona i zbog toga što hipertoni sorbitol može direktno oštetiti intestinalnu mukozu. Nije potvrđena sigurnost davanja u trudnoći.

- Dalji postupak u bolnici
  - Nastaviti sa kardijalnim monitoringom i više puta dnevno odrediti serumski K uz rješavanje acidobaznih i poremećaja drugih elektrolita. Smanjiti unos K hranom i ne davati lijekove koji dovode do porasta K. Definitivna terapija je dijaliza.
  - Kasnije, nakon rješavanja akutnih poremećaja, treba nastaviti K svakih 2-3 dana.

- 7) dijaliza: koristi se ako su konzervativne mjere neefikasne, ako je hiperkalijemija vrlo teška ili ako bolesnik ima značajan katabolizam i oslobađa velike količine K iz oštećenih stanica. Preferira se HD jer je brzina odstranjenja K mnogo veća nego sa PD. HD se može početi sa dijализnom otopinom koja ne sadrži ili sadrži 1 mEq/l kalijuma i treba pratiti srčani rad zbog eventualnih aritmija. Mogu se izazvati opasne hipokalijemije sa ovako niskim K u dijализnim otopinama. Alternativni pristup je za blage hiperkalijemije gdje se koristi dijализna otopina sa 3-5 mEq/l i gdje se K odstranjuje brzo u početku, a kasnije sporo i sigurno. Najčešće se ipak koriste otopine sa 2 mEq/l K kao kompromis.

# PREVENCIJA

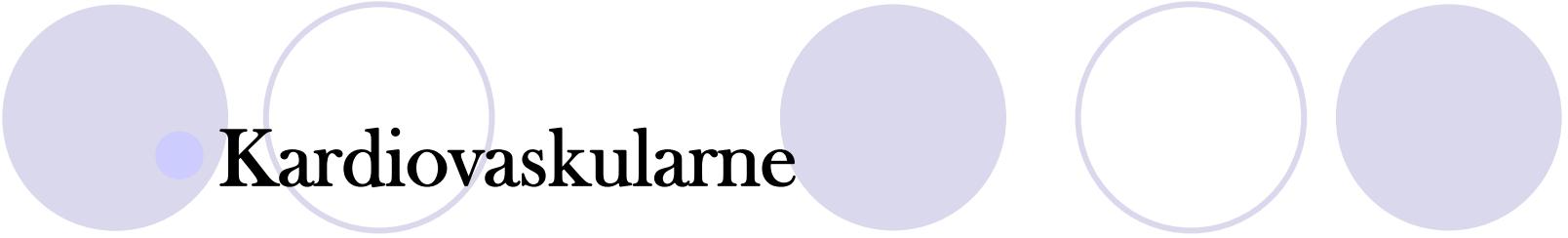
- Prevencija ABI ima osobito značenje ili kako kaže Stark (1994) "prevencija mora biti linija fronta".
- Nema dokaza da postoji ikakav režim zaštite od renalne insuficijencije koji je bolji od nadoknade tekućina i osiguravanja optimalne renalne perfuzije.
- Kako postaviti dijagnozu renalne vazokonstrikcije prije nego se dogodi tubularno oštećenje (Schrier, 2004)?
  - Posmatrati odgovor bolesnika na nadoknadu tekućina
  - Pregledati sediment urina, natrij i kreatinin u urinu

- Važno je prepoznati bolesnika visokog rizika za razvoj ABI:

- oni s teškim traumama, opekotinama, rabdomiolizom, hemolizom
- koji primaju potencijalne nefrotoksine
- bolesnici poslije operacija u opštoj anesteziji i s prekidom renalnog protoka krvi
- danas se ABI razvija u najrizičnijoj grupi bolesnika gdje je već prognoza same bolesti loša, što je razlog za perzistiranje visoke smrtnosti, posebno u bolesnika s hirurškom ABI.

# KOMPLIKACIJE

- Infekcija – 30-70%
  - Vodeći uzrok smrtnosti
  - Najčešće su respiratorne i infekcije urinarnog trakta, te mjesto prekida normalnih anatomske barijera (kateteri, drenovi, rane)
  - Veliki problem je i neprimjereno korištenje antibiotika



## Kardiovaskularne

- Kongestivna srčana insuficijencija
- Plućni edem
- Hipertenzija (volumna) 25 %
- Hipotenzija
- Aritmije 10-30%
- Perikarditis



## Gastrointestinalne

- Anoreksija
- Mučnina i povraćanje
- Ileus
- Krvarenje 10-30%

## ● Neurološke

- Konfuzija
- Somnolencija
- Konvulzije

## ● Hematološke

- Anemija
- Koagulopatija

# Početak terapije zamjene renalne funkcije

- To je predmet kliničkog prosuđivanja.
- Treba početi rano u bolesnika s absolutnim indikacijama.
- Koncentracija uree pri kojoj treba početi liječenje dijalizama ovisi o stanju bolesnika.
- Naprimjer, bolesnik sa insuficijencijom samo bubrega zbog nefrotoksina obično ne zahtijeva dijalizno liječenje sve dok koncentracija uree ne pređe 30 mmol/l, ali bolesnika s teškom intraabdominalnom sepsom i ABI treba staviti na dijalizu rano jer koncentracija azotnih produkata raste rapidno.

- Negativni efekti HD na oporavak renalne funkcije u ABI
  - smanjenje diureze
  - indukcija hipotenzije
  - aktivacija komplementa
- Mnogi bolesnici doživljavaju teške epizode hipotenzije tokom HD (autonomna i ventrikularna disfunkcija).
- Kuprofanska membrana inducira intenzivnu aktivaciju sistema komplementa (C3) i put lipoksiigenaze (leukotrien B4) rezultirajući poremećajima u kinetici i funkciji neutrofila, sintetičke dijalizne membrane imaju mnogo slabije izražene efekte ne-biokompatibilnosti.
- Međutim, uloga biokompatibilnosti dijaliznih membrana u rezoluciji ABI zasad je nepoznata, a mortalitet u bolesnika s ABI ostaje visok (Hakim, 1994).

- Tokom standardne, a posebno visoko-protočne HD gubi se velika količina esencijalnih aminokiselina s neželjenim posljedicama na nutricijski status pacijenata s ABI.
- Ishemija miokarda i aritmije se nerijetko javljaju u bolesnika na dijalizi, naročito u posljednjem satu, što može imati velikog uticaja na ishod ABI.
- Akutne hemodinamske promjene mogu se izbjegći korištenjem kontinuiranih dijaliznih metoda.
- Hipoventilacija i iregularno disanje koje se javlja u toku acetatno-kuprofanske dijalize takođe imaju veliki negativni uticaj na ishod. Već dugo su poznati negativni efekti dijaliznog tretmana na pogoršanje hipoksije uzrokovano hipoventilacijom zbog gubitka CO<sub>2</sub> preko dijalizne membrane i pulmonalnom disfunkcijom zbog leukostaze.

- Kontinuirane terapije zamjene renalne funkcije (CRRTs) upotrebom novih tehnika i novih materijala omogućavaju liječenje ABI s nižom frekvencom komplikacija i većim postotkom preživljavanja.
  - odstranjenje hemijskih medijatora kao što su trombocitni aktivirajući faktor, interleukin 1, tumor nekrotizirajući faktor alfa, ne samo procesom filtracije, nego i adsorpcijom na površinu arteficijelne membrane.
- CRRT - liječenje teških bolesnika sa sindromom multiorganske insuficijencije i sepsom.
- Izbor terapije treba da ovisi ne samo o njenoj efikasnosti, nego takođe i o efektima koje takva terapija može imati na druge insuficijentne organe.



- U fazi oporavka povećava se volumen urina i može se prestati s terapijom nadomještanja renalne funkcije.
- Pažnja je i dalje potrebna jer bubreg ima reduciranu sposobnost zadržavanja natrija, kalija, bikarbonata i vode.
- Renalna funkcija vraća se na normalnu unutar šest mjeseci u 90% bolesnika.
- Osobe koje su doživjele akutno pogoršanje hronične bubrežne insuficijencije imaju ograničenu mogućnost da čuvaju elektrolite i vodu. Oni ne mogu koncentrirati urin i imaju diurezu preko tri litra dnevno. Takođe su osjetljivi na svaku drugu leziju (traume, infekcije, opstrukcije) koja može ponovo dovesti do akutizacije, te ih treba kontrolirati u češćim vremenskim periodima (3-6 mjeseci).

# PRESKRIPCIJA DIJALIZE

- Većina bolesnika s ABI tolerira gubitak GF i do 90% kada je preostali klirens kreatinina oko 12 ml/min.
- To je vjerovatno vrijeme kada treba početi sa terapijom nadomještanja renalne funkcije.
- Ako je bolesnik hiperkataboličan, potrebno je agresivnije odstranjenje toksina da bi se održavao stabilan nivo koncentracije uree na vrijednostima ispod 25 mmol/l.
- Mada su svi saglasni oko činjenice da je isporučena doza dijaliza obrnuto proporcionalna morbiditetu i mortalitetu, ipak ne postoji konsensus oko odgovorajuće doze dijalize u bolesnika s ABI.

- Pokazano je da bolesnici s ABI koji se više dijaliziraju, imaju manju sklonost razvoja gastrointestinalnog krvarenja i sepse, kao i da veći zamijenjeni volumeni tekućine reduciraju mortalitet.
- Svakodnevna HD u komparaciji s HD na drugi dan pokazala se kao efikasnija u smanjenju rizika razvoja fatalnih ne-renalnih komplikacija ABI.
- Jedna od preporuka je da se svakodnevna HD propisuje u liječenju hiperkataboličnih ili oligo-anuričnih bolesnika s ABI (Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 2002; 346 (5): 305-310).

# Izbor dijalizne terapije

- Hemodializa (HD) je standardan model u hemodinamski stabilnih bolesnika s ABI
- Peritonealna dijaliza (PD)
- Kontinuirane dijalizne metode

- Faktori od kojih ovisi koji će terapijski model biti odabran su

- katabolični status

- hemodinamska stabilnost

- primarni cilj dijalize

- odstranjivanje uremičnih toksina

- odstranjivanje viška tekućine

- oboje

- Brzina odstranjivanja uremičnih toksina definirana je sljedećim činiocima:

- površina dijalizne membrane
- permeabilnost membrane za određeni molekul
- brzina protoka krvi i dijalizne otopine
- trajanje dijalize

- Brzina ultrafiltracije određena je

- gradijentom transmembranskog tlaka
- površinom dijalizne membrane
- njenom propusnošću za vodu
- trajanjem dijalize
- brzinom krvnog protoka.

- Sporo odstranjenje tekućine i uremičnih toksina postiže se kontinuiranim dijaliznim tretmanom (continuous renal replacement therapy - CRRT) koji se bolje tolerira hemodinamski.
- Iako je odstranjenje uree u jedinici vremena značajno manje s CRRT (17 ml/min) nego s HD (160 ml/min), vrijednosti se izjednačavaju u vremenu od 24 sata, a značajno su veće tokom 48 sati CRRT nego s jednim intermitentnim HD tretmanom (prosječno 4 sata).



- CRRT se najviše primjenjuje u liječenju anuričnih, hipotenzivnih i hemodinamski nestabilnih bolesnika (npr. ARSD), a takođe u djece i novorođenčadi gdje nije moguće raditi PD. Predilucijska kontinuirana veno-venска hemofiltracija / hemodiafiltracija (CVVH / CVVHD) je procedura izbora u takvim slučajevima.
- Ekstrakorporealni sistem se može prethodno ispuniti fiziološkom otopinom ili 5% albuminom, a u male djece hepariniziranom krvlju u cilju kompenzacije gubitka krvi kroz ekstrakorporealni sistem (Ponikvar R. Blood purification in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl 5): v63-v67).

# “spora dijaliza niske efikasnosti”

- Najnoviji model dijaliznog liječenja bolesnika s ABI je takozvana “spora dijaliza niske efikasnosti” (slow low efficiency dialysis – SLED ili extended daily dialysis – EDD, ili sustained low efficiency daily diafiltration – SLEDD-f) koja se radi 8-24 sata dnevno sa protokom dijalizne otopine do 100 ml/min čime se postiže visoka hemodinamska tolerancija i efikasnost u odstranjenju toksina (Marshal MR, Ma T, Galler D, Rankin APN, Williams AB. Sustained low efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: toward an adequate therapy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 877-884).

- SCUF - spora kontinuirana ultrafiltracija – odstranjuje se samo tekućina, obično 200 ml/h
- Uobičajen metod antikoagulacije je nefrakcionirani heparin u bolesnika s normalnom hemostazom i brojem i funkcijom trombocita.
- Međutim, bolesnici s ABI u ICU najčešće imaju visok rizik krvarenja pa se primjenjuje kratkotrajna hemodijaliza bez heparina, prostaciklin ili regionalna antikoagulacija s tri-natrijum citratom

## Continuous renal replacement therapies used on ICUs

**Written by Sara Blakeley and Gary Smith**

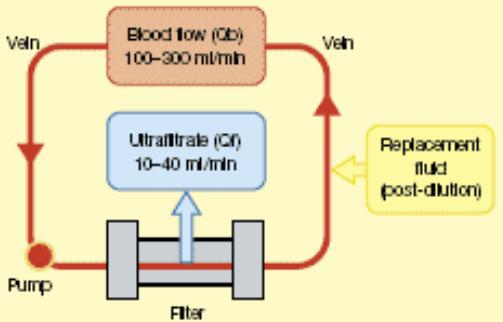
Mode of therapy	Principal method of solute clearance
Continuous veno-venous haemofiltration (CVVH)	Convection
Continuous veno-venous haemodiafiltration (CVWHDF)	Convection and diffusion
Continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD)	Diffusion
Slow continuous ultra-filtration (SCUF)	Fluid removal by ultrafiltration
High flux dialysis (HFD)	Convection and diffusion

### Size of molecules cleared by continuous renal replacement therapies (CRRT)

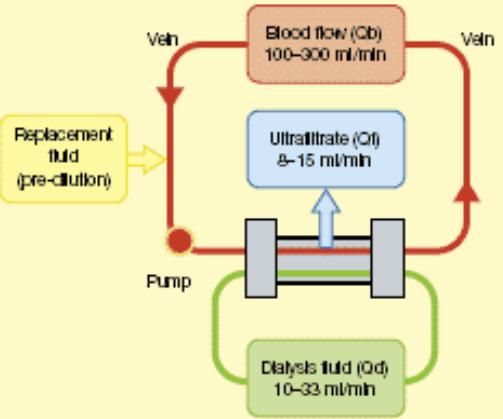
Type of molecule	Size	Example	Mode of removal
Small	< 500 Da	Urea, creatinine, amino acids	Convection, diffusion
Middle	500–5000 Da	Vitamin B <sub>12</sub> , inulin, vancomycin	Convection better than diffusion
Low molecular weight proteins	5000–50,000 Da	$\beta_2$ -microglobulin, cytokines, complement	Convection or absorption (on to filter)
Large proteins	> 50,000 Da	Albumin	Only minimal removal by standard CRRT

## Types of continuous renal replacement therapies

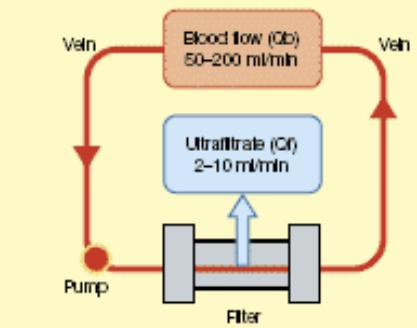
### a Continuous veno-venous haemofiltration (CVVH)



### b Continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHD)

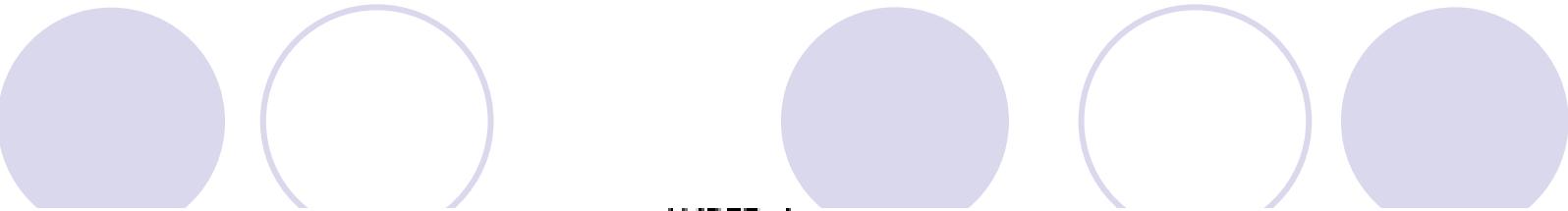


### c Slow continuous ultrafiltration (SCUF)



- Peritonealna dijaliza se danas rjeđe primjenjuje u liječenju bolesnika s ABI iako ima nekoliko prednosti:
  - moguća je u vanbolničkim uvjetima,
  - tehnički je jednostavna i nema punktiranja arterija i vena
  - plasiranje katetera je jednostavno, posebno u djece,
  - mogu se odstraniti prilično velike količine tekućine u hemodinamski nestabilnih bolesnika i omogućiti parenteralnu ishranu
  - ne javlja se disekvilibrijum sindrom, korekcija acidobaznih i elektrolitskih poremećaja obavlja se sporije i postepeno
  - nije potrebna antikoagulacija.

- Indikacije:
  - Ne može se uraditi HD
  - Djeca
  - hemodinamski nestabilan bolesnik
  - koagulopatija ili druge hemoragije
  - teškoće u osiguravanju vaskularnog pristupa
  - odstranjenje toksina velike molekularne težine (preko 10 kD)
  - klinički signifikantna hipotermija
- Kontraindikacije za akutnu peritonealnu dijalizu su
  - skorašnja abdominalna ili kardiotorakalna operacija
  - komunikacija izmedju peritonealne i pleuralne šupljine
  - teška respiratorna insuficijencija
  - ekstremna hiperkalijemija, katabolizam ili hipervolemijska stanica
  - peritonitis i infekcije abdominalnog zida i trudnoća
- Akutna peritonealna dijaliza može se provoditi intermitentno ili kontinuirano, manuelno ili preko automatiziranog aparata. Dozira se prema količini tekućine ili azotnih materija koje treba odstraniti.



## INDICATIONS FOR SPECIFIC RENAL REPLACEMENT THERAPIES

Therapeutic Goal	Hemodynamic Condition	Preferred Renal Replacement Therapy
Fluid removal	Stable	Intermittent isolated ultrafiltration (IUF)
	Unstable	Slow continuous ultrafiltration (SCUF) Peritoneal dialysis
Urea clearance	Stable	Intermittent hemodialysis
	Unstable	CRRT: Convection—CAVH, CWH Diffusion—CAVHD, CVVHD Both—CAVHDF, CVVHDF
Severe hyperkalemia	Stable/unstable	Intermittent hemodialysis
Severe metabolic acidosis	Stable	Intermittent hemodialysis
Severe hyperphosphatemia	Unstable	CRRT
	Stable/unstable	CRRT

*Definition of abbreviations:* CAVH = continuous arteriovenous hemofiltration; CAVHDF = continuous arteriovenous hemodiafiltration; CRRT = continuous renal replacement therapy; CWH = continuous venovenous hemofiltration; CVVHDF = continuous venovenous hemodiafiltration.

**Murray P, Hall J. Update in nonpulmonary critical care.  
Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 777-781**

# PROGNOZA

- Bili su predloženi različiti “scoring” sistemi koji su se odnosili na prognozu u bolesnika s ABI.
- Najpoznatiji i najčešće korišten je APACHE II skor, ali je on previše općenit za ABI.
- Lins i sar. (2006) iz Belgije predlažu SHARF skor, koristan za bolesnika s ABI koji se liječe u ICU, konzervativno ili nekom od RRT.
- Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) score pokazuje ustvari bolničku smrtnost bolesnika s ABI (Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R. Severity scoring and mortality 1 year after acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1066-1068).

Table 1. Definitions of clinical parameters

1. Heart failure (two or more criteria have to be present): clinical and X-ray signs of pulmonary congestion; lung oedema; PCW >20 mmHg; CI <2.21/min/m<sup>2</sup> with PCW >12 mmHg; use of vasoactive drugs.
2. Myocardial infarction: within 48 h before T<sub>0</sub>, and documented by established enzymatic and ECG criteria.
3. Blood pressure: mean systolic and diastolic blood pressures over a period of 3 h during the day, measured up to three digits either invasively or non-invasively.
4. Hypotension: systolic blood pressure below 90 mmHg, one or more episodes.
5. CVP: central venous pressure measured invasively, mean of at least three consecutive measurements.
6. Need for inotropic drugs: any dosage and any inotropic drug—except dopamine used at a dose ≤2 µg/kg/min.
7. Respiratory support: either intubation with mechanical ventilation or assisted ventilation.
8. Narcosis: general anaesthesia before respiratory support.
9. Unconsciousness: unconscious without sedation. Patients under sedation are excluded for this parameter unless the status before starting sedation is known.
10. Glasgow Coma Scale: the sum of the score is collected, with the same remark as 9.
11. Sepsis (two or more criteria have to be present): (i) temperature >38°C or <36°C; (ii) heart rate >90 beats/min; (iii) respiratory rate >20 breaths/min or PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg; (iv) WBC >12000 cells/mm<sup>3</sup>, <4000 cells/mm<sup>3</sup> or >10% immature band forms.
12. Gastrointestinal dysfunction, any of: intolerance of enteral feeding, GI bleeding requiring transfusion, acalculous cholecystitis, pancreatitis, liver dysfunction, diarrhoea, bowel perforation.
13. Liver dysfunction: bilirubin >2 mg/dl.
14. Immunosuppression: treatment with higher than physiological doses of corticosteroids, immunosuppressive drugs, chemotherapy.

- Nekomplicirana ABI može se liječiti izvan ICU i ima relativno dobru prognozu s mortalitetom 5-10%.
- ABI komplikirana insuficijencijom drugih organa mora se liječiti u jedinicama intenzivne njage i ima mortalitet 50-70% koji se nije smanjio već nekoliko decenija (Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time for change. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2178-2187)
- Sepsa je najčešći uzrok smrti među hospitaliziranim bolesnicima u ne-koronarnim jedinicama intenzivne njage (Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 2003; 101 (10): 3765-3777).
- Mortalitet oligurične ABI varira između 30 i 60 %, čak 50-70 % poslije traume i operativnog zahvata.

