

# Upotreba bubrežnog nadomjesnog liječenja u kardiokirurških bolesnika - retrospektivna studija

---

**Marelja, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:286361>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-26**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Marelja**

**UPOTREBA BUBREŽNOG NADOMJESNOG LIJEČENJA**  
**U KARDIOKIRURŠKIH BOLESNIKA – RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Prim. doc. dr. sc. Mladen Carev, dr. med.**

**Split, srpanj 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Marelja**

**UPOTREBA BUBREŽNOG NADOMJESNOG LIJEČENJA**  
**U KARDIOKIRURŠKIH BOLESNIKA – RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentor:**

**Prim. doc. dr. sc. Mladen Carev, dr. med.**

**Split, srpanj 2016.**

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	Akutno bubrežno zatajenje .....	2
1.1.1.	Definicija akutnog bubrežnog zatajenja .....	2
1.1.2.	Epidemiologija .....	2
1.1.3.	Čimbenici rizika .....	3
1.1.4.	Podjela akutnog bubrežnog zatajenja prema uzroku .....	3
1.1.5.	Klinička slika akutnog bubrežnog zatajenja .....	4
1.1.6.	Dijagnostika akutnog bubrežnog zatajenja .....	5
1.1.7.	Diferencijalna dijagnoza .....	8
1.1.8.	Liječenje akutnog bubrežnog zatajenja .....	9
1.1.9.	Komplikacije akutnog bubrežnog zatajenja .....	10
1.1.10.	Prognoza akutnog bubrežnog zatajenja .....	10
1.2.	Klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja .....	11
1.2.1.	RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) .....	12
1.2.2.	AKIN (Acute Kidney Injury Network) .....	13
1.2.3.	KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) .....	14
1.3.	Akutno bubrežno zatajenje i kardiokirurgija .....	14
1.4.	Bubrežno nadomjesno liječenje .....	16
1.4.1.	Definicija bubrežnog nadomjesnog liječenja .....	16
1.4.2.	Indikacije za upotrebu dijalize .....	17
1.4.3.	Mehanizam djelovanje dijalize .....	18
1.4.4.	Krvožilni pristup za izvođenje procesa dijalize .....	19
1.4.5.	Vrste dijalize .....	20
1.4.6.	Antikoagulacijska terapija kod bubrežnog nadomjesnog liječenja .....	24
1.4.7.	Komplikacije dijalize .....	25
1.5.	Kardiokirurgija .....	26
1.5.1.	Coronary artery bypass grafting (CABG) .....	26
1.5.2.	Off - pump coronary artery bypass – OPCAB .....	26
1.5.3.	Bolesti srčanih zalistaka .....	27
1.5.4.	EuroSCORE .....	27
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	30
3.	ISPITANICI I METODE .....	32
3.1.	Ispitanici .....	33

3.2.	Organizacija istraživanja .....	33
3.3.	Mjesto istraživanja .....	33
3.4.	Metoda prikupljanja i obrade podataka .....	33
3.5.	Opis istraživanja .....	33
4.	REZULTATI .....	34
4.1.	Struktura ispitanika .....	35
4.2.	Liječenje u jedinici intenzivnog liječenje kardiokirurških bolesnika .....	38
4.3.	Vrijeme uključenja na CVVHDF .....	43
4.4.	Smrtni ishodi bolesnika koji su liječeni sa CVVHDF .....	44
5.	RASPRAVA .....	46
6.	ZAKLJUČCI .....	51
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE .....	53
8.	SAŽETAK .....	61
9.	SUMMARY .....	64
10.	ŽIVOTOPIS .....	67

## *Zahvala*

*Srdačno se zahvaljujem svom mentoru, prim. doc. dr. sc. Mladenu Carevu, na uloženom trudu i stručnoj pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Posebnu zahvalu upućujem i svojoj obitelji koja mi je pružila bezuvjetnu potporu tijekom svih ovih godina. I na kraju, jedna zahvala i mojim prijateljima bez kojih život ne bi bio tako zanimljiv.*

## **POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU PO ABECEDNOM REDU**

ABZ - akutno bubrežno zatajenje

ADQI - Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN - Acute Kidney Injury Network

CABG - Coronary Artery Bypass Grafting / aortokoronarno premoštenje

CAVH - Continuous Arteriovenous Hemofiltration

CAVHD - Continuous Arteriovenous Hemodialysis

CAVHDF - Continuous Arteriovenous Hemodiafiltration

CRRTs - Continuous Renal Replacement Therapies

CVT - centralni venski tlak

CVVH - Continuous Venovenous Hemofiltration

CVVHD - Continuous Venovenous Hemodialysis

CVVHDF - Continuous Venovenous Hemodiafiltration

ECMO - Extracorporeal Membrane Oxygenation

EDD - Extended Daily Dialysis

EuroSCORE - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

h - sat

IABP - Intra - aortic Ballon Pump / intraaortalna balon pumpa

ICU - Intensive Care Unit

IHD - Intermittent Hemodialysis

iv. - intravenski

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

Kardio JIL - jedinica intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika

KBC - Klinički bolnički centar

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

kg - kilogram

MDF - Miocardial Depressant Factor

mL - mililitar

MODS - Multiple Organ Dysfunction Syndrome / višeorgansko zatajenje

OPCAB - Off - pump Coronary Artery Bypass / aortokoronarno premoštenje bez upotrebe vantjelesnoga krvotoka

PD - Peritoneal Dialysis

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss, End stage

RRT - Renal Replacement Therapy

SCUF - Slow Continuous Ultrafiltration

SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome / sindrom sustavnog upalnog odgovora

SLED - Sustained Low-efficiency Dialysis

WHO - World Health Organization / Svjetska zdravstvena organizacija



## **1. UVOD**

## **1.1. Akutno bubrežno zatajenje**

### **1.1.1. Definicija akutnog bubrežnog zatajenja**

Akutno bubrežno zatajenje jest smanjenje bubrežne funkcije (glomerularna filtracija) praćeno porastom dušičnih tvari u krvi (porast kreatinina za više od 26  $\mu\text{mol/L}$  tijekom 48 sata ili za više od 50%), uz najčešće oliguriju ( $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$  tijekom više od 6 sati unatoč nadoknadi volumena) ili anuriju ( $< 100 \text{ mL}$  izlučene mokraće tijekom 24 sata) (1).

Još uvijek predstavlja veliki terapijski izazov, posebno u teških bolesnika u jedinicama intenzivne njege (2). Nastaje u trenutku kada bubrezi više nisu u stanju obavljati funkciju filtracije te eliminirati višak soli, tekućine i druge razgradne produkte iz krvi. Razvija se brzo, unutar nekoliko sati ili dana od djelovanja štetnoga događaja. To je klinički sindrom kojeg mogu izazvati brojne bubrežne i nebubrežne bolesti (1).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Akutno zatajenje bubrega nalazi se u 13 - 18% bolesnika primljenih u bolnicu, a posebno je često u jedinicama intenzivne njege (3-4). Nekoliko studija pokazuje da je incidencija akutnog bubrežnog zatajenja u bolničkih pacijenata viša od 10% godišnje zadnjih nekoliko desetljeća (5-7). Incidencija akutnog bubrežnog zatajenja ovisnog o dijalizi je znatno niža i iznosi 3,4 - 4,9% ali je povezana sa visokom smrtnošću, koja iznosi između 60 - 70% (8-11). Prema RIFLE kriterijima, incidencija akutnog bubrežnog zatajenja u intenzivnoj njezi varira između 18 - 70%. Razlog ovako širokog raspona vrijednosti jest u činjenici da prije svega u literaturi postoji više od 30 različitih definicija akutnog bubrežnog zatajenja, osim toga, promatrano prema R (eng. Risk) kriteriju incidencija je oko 70%, dok ukoliko promatramo F (eng. Failure) kriterij onda je incidencija oko 18% (12).

Najčešći uzroci akutnog bubrežnog zatajenja u jedinicama intenzivnog liječenja su sepsa, trauma i određeni operacijski zahvati. Sepsa, čije ishodište je uglavnom infekcija dišnog ili mokraćnog sustava dovode u 30 - 70% slučajeva do smrti i to je čini najčešćim uzrokom smrti u hospitaliziranih bolesnika u nekoronarnim jedinicama intenzivne njege (13). Smrtnost oliguričnog akutnog bubrežnog zatajenja iznosi 30 - 60 % ili čak 50 - 70% nakon traume i operacijskih zahvata (14). Što se tiče incidencije akutnog bubrežnog zatajenja kod bolesnika nakon kardiokirurških operacija, ona iznosi oko 30% i praćena je velikom stopom pobola i smrtnosti (15-16).

### **1.1.3. Čimbenici rizika**

Rizični čimbenici za nastanak akutnog bubrežnog zatajenja u jedinicama intenzivnog liječenja su: starija dob, dijabetičari, osobe sa smanjenom funkcijom bubrega, hipertoničari, bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca ili jetrenim bolestima te prekomjernom tjelesnom masom (17).

### **1.1.4. Podjela akutnog bubrežnog zatajenja prema uzroku**

Prije pobližeg navođenja uzroka akutnoga bubrežnoga zatajenja potrebno je definirati pojmove azotemija i uremija. Azotemija je stanje koja opisuje visoke razine ureje u krvi, ali osim laboratorijski povišenih vrijednosti nema nikakvih kliničkih simptoma i znakova, no kada azotemija počinje pokazivati teške kliničke znakove onda se to stanje naziva uremija.

Uzroci akutnog bubrežnog zatajenja mogu se podijeliti na prerenalne, renalne i postrenalne.

Prerenalno bubrežno zatajenje je odraz nedovoljne perfuzije bubrega tj. nedovoljnog protoka krvi kroz bubrege. Glavni uzroci su hipovolemija i kardiovaskularne bolesti. Na njih otpada oko 50 - 80% azotemija što je također najčešće bubrežno zatajenje u jedinicama intenzivne njege (2). Predstavlja fiziološki odgovor organizma na hipoperfuziju bez organskih oštećenja tkiva bubrega. To znači da su to potencijalno reverzibilna stanja koja dugoročno ne moraju naštetiti funkciji bubrega. Iznimka jest u slučaju teške hipoperfuzije koja uzrokuje ishemiju tubula te u konačnici mogu dovesti do razvoja akutne tubularne nekroze (18).

Renalni uzroci akutnog bubrežnog zatajenja uključuju primarne bolesti bubrega ili ozljede bubrega. Većinom su u pitanju produljena ishemija i nefrotoksini te iv. jodni radiokontrasti. Zahvaćeni mogu biti glomeruli, tubuli ili intersticij. U jedinicama intenzivnog liječenja često dolazi do akutnog zatajenja bubrega zbog upotrebe nefrotoksičnih lijekova i kontrasta koji se koriste pri različitim dijagnostičkim pretragama (2). Akutna tubularna nekroza jest klinička dijagnoza naglog porasta ili pogoršanja azotemije zbog hipoperfuzije bubrega, najčešće tijekom sepse i/ili zbog nefrotoksina. Tablica 1 prikazuje neke lijekove koji mogu uzrokovati akutno bubrežno zatajenje u jedinicama intenzivnog liječenja ili u operacijskim dvoranama (19).

Tablica 1: Nefrotoksični lijekovi koji se češće koriste u jedinicama intenzivnog liječenja ili u operacijskim dvoranama (19).

<ul style="list-style-type: none"><li>• Radiokontrastna sredstva</li><li>• Aminoglikozidi</li><li>• Amfotericin</li><li>• Nesteroidni protuupalni lijekovi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beta-laktamski antibiotici</li><li>• Metotreksat</li><li>• Cisplatin</li><li>• Ciklosporin</li></ul>
--	--

Postrenalno bubrežno zatajenje posljedica je različitih oblika začepljenja u sabirnim i izvodnim putovima mokraćnog sustava te se naziva opstruktivna nefropatija. Da bi nastalo akutno bubrežno zatajenje mora postojati opstrukcija oba bubrega ili jedinog funkcionalnog bubrega. Opstrukcija može nastati od bubrežnih nakapnica do vanjskog ušća mokraćne cijevi zbog promjena u lumenu, stjenci ili okolini mokraćnih putova (18).

#### **1.1.5. Klinička slika akutnog bubrežnog zatajenja**

U početnoj fazi akutnog bubrežnog zatajenja prevladavaju simptomi osnovne bolesti koji su doveli do zatajenja (1). Zanimljivo je da kod akutnog bubrežnog zatajenja ne postoji puno kliničkih simptoma i znakova vezanih baš za sam bubreg.

Uglavnom je praćeno oligurijom (< 500 mL mokraće izlučene u 24 sata) ili anurijom (< 100 mL mokraće u 24 sata). Kod oko 20% bolesnika, kod kojih je količina mokraće izlučene u 24 sata veća od 500 mL, javlja se tzv. neoligurično zatajenje bubrega. Što se tiče same diureze, prerenalni uzroci obično izazivaju oliguriju, a anurija se u pravilu javlja samo uz opstruktivnu nefropatiju i rjeđe uz obostano začepljenje bubrežnih arterija, kortikalnu nekrozu ili brzoprogresivni glomerulonefritis (18).

Glavna oznaka akutnog bubrežnog zatajenja jest nagli (kroz nekoliko sati ili pak dana) porast kreatinina i ureje u serumu te poremećaj tekućine, elektrolita i acidobaznog statusa. Najopasniji od tih otklona su hiperkalijemija (dovodi do slabosti mišića, sklonosti srčanim aritmijama te zastoja srca u dijastoli) i preopterećenost tekućinom (mogući uzrok plućnog edema, perifernih edema, transudacije tekućine u tjelesne šupljine, hipertenzije). Zbog zadržavanja fosfata javlja se hiperfosfatemija. Razlog nastanka hipokalcijemije može biti gubitak sposobnosti bubrega za sintezu kalcitriola ili utjecaj hiperfosfatemije. Metabolička acidoza nastaje kao posljedica nemogućnosti izlučivanja vodikovih iona. Često je praćena dubokim acidotičnim disanjem (Kussmaulovo disanje) (1).

Mokraća je obično tamnije boje, zbog prisutnosti krvi, drugih staničnih elemenata ili raspadnih produkata tkiva. Osmolalnost mokraće često je sličnih vrijednosti kao osmolalnost plazme zbog gubitka koncentracijske sposobnosti bubrega (18).

Javlja se mučnina i pospanost. Daljnjim pogoršanjem azotemije i acidoze javlja se povraćanje, psihomotorni nemir, sopor, mišićni trzaji. Nastaju promjene na većini organskih sustava, što prikazuje tablica 2 (20-23).

Tablica 2: Komplikacije na različitim organskim sustavima uzrokovane akutnim bubrežnim zatajenjem (20-23).

kardiovaskularne komplikacije	kongestija pluća, plućni edem, pleuralni izljev, hipertenzija, aritmije, perikarditis, tamponada perikarda
neurološke komplikacije	poremećaj svijesti u rasponu od somnolencije do kome, mišićni trzaji, konvulzije
probavne komplikacije	erozivni gastritis, ulceracija želuca i dvanaesnika, povraćanje, proljev i krvarenje
hematološke komplikacije	smanjena eritropoeza, smanjena produkcija eritropoetina, hemoliza, anemija, diseminirana intravaskularna koagulacija, poremećaj mikrocirkulacije i trombocitopenija.
infekcije	infekcije dišnog ili mokraćnog sustava

### 1.1.6. Dijagnostika akutnog bubrežnog zatajenja

Na akutno bubrežno zatajenja se sumnja pri padu diureze i porastu dušičnih spojeva u krvi. Obradom se utvrđuje vrsta zatajenja i traži uzrok. U pretrage krvi obično idu: kompletna krvna slika (KKS), ureja, kreatinin i elektroliti (uključujući kalcij i fosfor) (1).

U mokraći se određuje koncentracija natrija i kreatinina uz mikroskopiranje sedimenta. Druge pretrage potrebne su za utvrđivanje uzroka (1).

Kratak komentar na laboratorijske nalaze prilikom akutnog bubrežnog zatajenja donosi tablica 3 (1).

Tablica 3: Dijagnostički testovi za akutno bubrežno zatajenje (1).

Progresivni porast serumskog kreatinina	Kreatinin se povećava brzinom do 180 $\mu\text{mol/L}$ ovisno o stvaranju (koje je razmjerno tjelesnoj masi) i ukupnoj tjelesnoj vodi  Porast > 180 $\mu\text{mol/L/dan}$ govori za hiperprodukciju zbog rabdomiolize
Ureja zna rasti brzinom 3,6–7,1 mmol/L/dan ali su nalazi nepouzdati	Ureja je često povišena i zbog drugih razloga kao što su ubrzana razgradnja bjelančevina uslijed: kirurškog zahvata, traume, upotrebe kortikosteroida, opekline, transfuzijskih reakcija ili unutarnjeg krvarenja
Pri brzom porastu kreatinina	24-satno skupljanje mokraće za njegov klirens kao i razne jednadžbe postaju nepouzdate i ne treba ih rabiti za procjenu glomerularne filtracije
Drugi laboratorijski nalazi	Progresivna acidoza, hiperkalijemija, hiponatrijemija i anemija, hipokalcijemija

Sediment urina pri raznim vrstama akutnog bubrežnog zatajenja daje nam tablica 4 (18).

Tablica 4: Nalaz sedimenta urina pri različitim uzrocima akutnog bubrežnog zatajenje (18).

<b>Prerenalno zatajenje bubrega</b>	<b>Renalno zatajenje bubrega</b>	<b>Postrenalno zatajenje bubrega</b>
Koncentrirana mokraća Hijalini cilindri	Eritrociti Leukociti Bjelančevine	Normalan nalaz sedimenta urina ili nalaz može upućivati na patologiju (hematurija kod kamenca ili tumora)

Analiza osmolalnosti, natrija i kreatinina u plazmi i mokraći može pomoći pri razlikovanju prerrenalnog akutnog bubrežnog zatajenja i akutne tubularne nekroze, kao što prikazuje tablica broj 5 (18).

Tablica 5: Diferencijalna dijagnoza akutnog bubrežnog zatajenja (18).

	<b>Prerenalno zatajenje bubrega</b>	<b>Akutna tubularna nekroza</b>
Osmolalnost (U/P)	>1.2	<1.2
Kreatinin (U/P)	>40	<20
U Na (mmol/L)	<10	>20
IBZ	<1	>1
FE Na (%)	<1	>1

*U – mokraća; P – plazma; IBZ – indeks bubrežne funkcije; FE Na – frakcionalna ekskrecija natrija*

$$IBZ = \frac{U_{Na}}{\frac{U_{Kr}}{P_{Kr}}}; FE_{Na} (\%) = \frac{U_{Na} \times P_{Kr}}{P_{Na} \times U_{Kr}} \times 100$$

*U<sub>Na</sub> – koncentracija natrija u mokraći; U<sub>Kr</sub> – koncentracija kreatinina u mokraći; P<sub>Na</sub> – koncentracija natrija u plazmi; P<sub>Kr</sub> – koncentracija kreatinina u plazmi;*

Kako bi se na vrijeme prepoznalo akutno bubrežno zatajenje i što ranije počelo s adekvatnim liječenjem, intenzivno se traga za novim dijagnostičkim testovima koji će biti osjetljiviji i specifičniji. Biomarkeri poput: cistatina C, interleukina 18, gama-glutamil transpeptidaze, N-acetil-beta-D-glukozaminidaze i brojnih drugih predstavljaju dobru dijagnostičku mogućnost za otkrivanje akutnog bubrežnog zatajenja, posebno kod bolesnika kod kojih je teško interpretirati standardne nalaze (povećanje kreatinina ili diurezu) (24-26). No, to je područje koje se tek počinje razvijati.

### 1.1.7. Diferencijalna dijagnoza

Pri prvom susretu s bolesnikom teško je razlučiti radi li se o akutnom ili kroničnom bubrežnom zatajenju, ali detaljna anamneza i dobar klinički pregled mogu nam pomoći u toj nedoumici. Tablica broj 6 donosi samo kratku orijentaciju o kojoj vrsti zatajenja se radi (18).

Tablica 6: Diferencijalna dijagnoza bubrežnog zatajenja (18).

Akutno bubrežno zatajenje	Kronično bubrežno zatajenje
Kratko trajanje bolesti	Dugo trajanje bolesti (>3 mjeseca)
Bubrezi normalne veličine ili povećani	Smanjeni bubrezi (osim kod amiloidoze i dijabetičke nefropatije te policistične bolesti bubrega)
Nema anemije	Normocitna, normokromna anemija
Nema znakova metaboličke bolesti kostiju	Biokemijski i radiološki znakovi bubrežne osteodistrofije
	Periferna neuropatija
	Promjene boje kože

Bitno je razlikovati na kojoj razini je došlo do oštećenja bubrežne funkcije. Ukoliko se sumnja na opstrukciju kao uzrok akutnog bubrežnog zatajenja, posebno kod muškaraca, opravdano je učiniti jednokratnu kateterizaciju mokraćnog mjehura. Opstrukcija često dovodi do dilatacije kanalnog sustava iznad mjesta same opstrukcije i može se vidjeti na različitim dijagnostičkim vizualnim pretragama (ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija, retrogradna uretroprijelografija ili anterogradnom pijeloureterografijom). Što prije treba utvrditi je li smanjeno mokrenje posljedica prerenalnog poremećaja, u prvom redu hipovolemije. Za to su nam važni: anamnestički podaci, klinički pregled i traženje znakova dehidracije te mjerenje centralnog venskog tlaka u bolničkim uvjetima (CVT - koji će biti niži od normalne vrijednosti 8 - 12 cm vode). Ukoliko je u pitanju prerenalno zatajenje, korekcijom intravaskularnog volumena doći će do uspostave diureze i normalizacije dušičnih spojeva u



organizmu. Ako korekcija ipak ne popravlja bubrežnu funkciju onda je došlo do razvoja renalnog tj. intrizičnog uzroka zatajenja (18).

### **1.1.8. Liječenje akutnog bubrežnog zatajenja**

Liječenje je usmjereno na uzrok, ali uključuje i hidroelektrolitsku kontrolu, a nerijetko i dijalizu. Prilikom liječenja potrebno je utjecati na slijedeće čimbenike (27):

Ravnoteža vode: ukoliko se radi o dehidraciji daje se izotonična tekućina, dok se za krvarenje, ovisno o drugim parametrima, daje transfuzija krvi. Za uspostavu diureze koriste se diuretici manitol i furosemid (koji u početnoj fazi mogu preventirati nastanak akutne tubularne nekroze), no novija literatura dokazuje da upotreba diuretika ne utječe na brži oporavak same bubrežne funkcije tako da je indicirana upotreba diuretika jedino kod preopterećenja volumenom (19,28). Manitol je osmotski diuretik koji se filtrira kroz glomerule i ne reapsorbira se i tako zadržava vodu u ovim segmentima i potiče diurezu. Najčešće se koristi za smanjivanje intrakranijskog tlaka i za poticanje odstranjivanja bubrežnih toksina posebno kada je povećano izlučivanje vode poželjnije nego izlučivanje soli. Kontraindikacije za njegovu upotrebu su: intrakranijsko krvarenje, edem pluća, kongestivno zatajenje srca te dehidracija. Furosemid je snažan diuretik Henleove petlje čiji učinak nakon oralne primjene nastupa za 60 minuta i traje 6 - 8 sati, a nakon iv. primjene za 5 minuta i traje 2 sata. Primjenjuje se u životno ugrožavajućim stanjima kao što je plućni edem, akutno zatajenje srca, kao metoda forsirane diureze prilikom otrovanja te za sve vrste edema koji uključuju retenciju soli (29).

Hiperkalijemija predstavlja najveću opasnost pri akutnom bubrežnom zatajenju jer može izazvati iznenadni zastoj srca. Hitna stanja hiperkalijemije liječe se primjenom:

- 10 - 30 mL 10% - tne otopine kalcijeva glukonata čiji je učinak trenutačan - antagonizira učinak kalija na polarizaciju stanične membrane i provodljivost u srcu.
- 200 - 500 mL 10 - 20% - tne otopine glukoze uz jedinicu kristalnog inzulina na 3 g glukoze - olakšava ulazak kalija u stanicu te tako smanjuje koncentraciju kalija u plazmi
- natrijev hidrogenokarbonata koji puferira slobodne vodikove ione te tako pomiče kalij u stanicu

- ionski izmjenjivači (npr. Sorbisterit koji se primjenjuje ili oralno ili kao klizma, a indikacija za upotrebu je hiperkalijemija kod bolesnika s akutnim ili kroničnim bubrežnim zatajenjem uključujući i bolesnike koji su na dijalizi).

Metabolička acidoza – korigira se primjenom 8,4% natrijev hidrogenokarbonata, ali i primjenom hemodijalize.

Dijeta – potrebno je kontrolirati unos natrija, kalija i vode hranom i infuzijama. Noviji režim prehrane ne ograničava unos proteina bubrežnim bolesnicima zbog važnosti očuvanja njihove mišićne mase.

Dijaliza – o kojoj će biti više govora u slijedećim poglavljima (1,18).

### **1.1.9. Komplikacije akutnog bubrežnog zatajenja**

Akutno bubrežno zatajenje povezano je sa lošijim ishodima kao što su: dulji boravak u jedinicama intenzivnog liječenja ili u bolnici, kraće preživljenje takvih bolesnika, lakši razvoj kroničnoga bubrežnoga zatajenja (27).

Najčešća komplikacija koja se javlja prilikom liječenja akutnog bubrežnog zatajenja jest infekcija, posebno u jedinicama intenzivnog liječenja. Predisponirajući faktori su brojni: poremećaj svijesti, gubitak refleksa kašlja i gutanja, aspiracija, uvođenje različitih instrumenata i invazivnih dijagnostičkih pretraga. Infekcije su odgovorne za dvije trećine smrtnih ishoda u bolesnika sa akutnim zatajenjem bubrega, a većinom ih uzrokuju bolnički sojevi bakterija (13).

### **1.1.10. Prognoza akutnog bubrežnog zatajenja**

Unatoč uspješnom nadomještanju bubrežne funkcije, smrtnost u akutnom zatajenju bubrega iznosi i do 50%, što dosta ovisi i o samom uzroku. Smrtnost značajno raste ukoliko je riječ o starijim osobama, posebno ako je akutno bubrežno zatajenje udruženo sa zatajenjima drugih vitalnih organa (30).

Neke studije pokazuju da kod 30% bolesnika postoji potreba za kroničnom dijalizom u vremenskom rasponu od 3 godine prije potpunog oporavka bubrežne funkcije (30-31). Samo kod 5% bolesnika ne dolazi do oporavka funkcije bubrega te oni ostaju trajno ovisni o dijalizi. Ponekad se uočava i privremeni oporavak funkcije bubrega nakon čega može doći do progresivnog pogoršanja te do terminalnog zatajenja bubrega na kraju (30).

## **1.2. Klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja**

Klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja obuhvaća različite parametre na osnovu kojih se nastoji složiti jedinstvena i jednostavna podjela korisna za svakodnevnu upotrebu. U nastavku teksta slijedi novija povijest razvoja klasifikacijskih sustava. U početku su se koristili različiti biljezi (ureja, volumen mokraće, koncentracija serumskog kreatinina), zatim kombinacije biljega. U Italiji (Vicenza) je 2002. godine predstavljena ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) grupa koja se počela intenzivnije baviti ovim problemom. Dvije godine kasnije predstavljena je i prihvaćena RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) klasifikacija, da bi se 2007. godine objavila AKIN (Acute Kidney Injury Network) - modifikacija RIFLE. ADQI je izradila specifične smjernice za kardiovaskularne operacije. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), najnovija klasifikacija, objavljena je 2012. godine (32-34).

Na kraju se može zaključiti da se za klasifikaciju akutnog bubrežnog zatajenja koristi više sustava, a to su:

- 1) AKIN (Acute Kidney Injury Network),
- 2) RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney Disease Criteria),
- 3) najnoviji KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Slijedi prikaz kriterija za pojedinu klasifikaciju.

### 1.2.1. RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage)

RIFLE klasificira akutno bubrežno zatajenje u 5 stupnjeva, kao što prikazuje tablica 7.

Tablica 7: RIFLE klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja (35).

Stupanj	Kreatinin u serumu ili GFR	Diureza
<b>R - Risk</b> (uključuje otkrivanje faktora rizika za razvoj akutnog bubrežnog zatajenja)	povećanje koncentracije kreatinina u serumu za 1,5 puta u odnosu na bazalnu vrijednost ili smanjenje GFR > 25%	izlučivanje mokraće < 0,5 ml/kg/h u toku najmanje 6 h
<b>I - Injury</b> (ozljeda)	povećanje koncentracije kreatinina u serumu za 2 puta u odnosu na bazalnu vrijednost ili smanjenje GFR > 50%	izlučivanje mokraće < 0,5 ml/kg/h u toku najmanje 12 h
<b>F - Failure</b> (zatajenje)	povećanje koncentracije kreatinina u serumu za 3 puta u odnosu na bazalnu vrijednost ili smanjenje GFR > 75% ili kao koncentracija kreatinina u serumu > 354 $\mu\text{mol/l}$ uz akutno povećanje koncentracije kreatinina > 44,0 $\mu\text{mol/l}$	izlučivanje mokraće < 0,3 ml/kg/h za više od 24 h ili je prisutna anurija za više od 12 h
<b>L - Loss</b> (gubitak)	potreba za metodama liječenja za zamjenu funkcije bubrega u periodu dužem od 4 tjedna	
<b>E – End Stage</b> <b>Kidney Disease</b> (terminalni stadij)	potreba za dijalizom u vremenskom periodu dužem od tri mjeseca	
<i>GFR – Glomerular Filtration Rate</i>		

RIFLE klasifikacija je jednostavan i dostupan alat za klasificiranje akutnoga bubrežnoga zatajenja u različitim populacijama i može sugerirati koji stupanj bubrežne disfunkcije može dovesti do negativnih ishoda (12).

### 1.2.2. AKIN (Acute Kidney Injury Network)

AKIN klasificira akutno bubrežno zatajenje u tri stupnja, koji su navedeni u tablici 8.

Tablica 8: AKIN klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja (33).

Stupanj	Kreatinin u serumu	Diureza
1	porast koncentracije kreatinina u serumu veći od 26,4 $\mu\text{mol/l}$ ili povećanje koncentracije kreatinina u odnosu na početnu vrijednost za 1,5 - 2 puta	manja od 0,5 ml/kg/h kroz više od 6 h
2	povećanje koncentracije kreatinina u serumu unutar 24 - 48 h za više od 2 - 3 puta	manja od 0,5 ml/kg/h kroz više od 12 h
3	povećanje koncentracije kreatinina u serumu u odnosu na početnu vrijednost kreatinina za više od 3 puta ili bolesnici sa koncentracijom kreatinina u serumu > 354 $\mu\text{mol/l}$ i sa akutnim povećanjem koncentracije kreatinina od 44 $\mu\text{mol/l}$	manja od 0,3 ml/kg/h kroz 24 h ili anurija kroz 12 h

Postoji nekoliko razlika između AKIN i RIFLE klasifikacije. RIFLE klasifikacija prati promjene bubrežne funkcije kroz 7 dana, dok AKIN klasifikacija prati promjene unutar 48 sati. AKIN klasifikacija, osim toga, manju pozornost posvećuje kriteriju ozljede (Injury) i izbjegava upotrebu glomerularne filtracije kao markera akutnog bubrežnog zatajenja (jer je ona poprilično nepouzdana mjera za akutno bubrežno zatajenje) (35).

### 1.2.3. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

KDIGO klasifikacija također ima tri stupnja koji su navedeni u tablici 9.

Tablica 9: KDIGO klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja (34).

Stupanj	Kreatinin u serumu	Diureza
1	povećanje koncentracije kreatinina 1,5 - 1,9 puta u odnosu na bazalnu vrijednost ili povećanje za 26,5 $\mu\text{mol/L}$	manja od 0,5 mL/kg/h tijekom 6 - 12 h
2	povećanje koncentracije kreatinina 2,0 - 2,9 puta u odnosu na bazalnu vrijednost	manja od 0,5 mL/kg/h tijekom više od 12 h
3	povećanje koncentracije kreatinina 3 puta više u odnosu na bazalnu vrijednost ili koncentracija kreatinina više od 353,6 $\mu\text{mol/L}$ ili početak nadomjesnog bubrežnog liječenja	manja od 0,3 mL/kg/h tijekom više od 24 h ili anurija više od 12 h

### 1.3. Akutno bubrežno zatajenje i kardiokirurgija

Incidencija akutnog bubrežnog zatajenja kod bolesnika nakon kardiokirurških operacija iznosi oko 30% i praćena je velikom stopom pobola i smrtnosti (15-16). Češće se javlja: kod bolesnika koji su i ranije imali oštećenu bubrežnu funkciju, šećernu bolest, hipertenziju ili ventrikularnu disfunkciju, kod starijih bolesnika, kod bolesnika sa povećanim upalnim faktorima te kod bolesnika kod kojih je kardiokirurška operacija bila složenija i trajala duže. Bitno je na vrijeme prepoznati bolesnike sa povećanim rizikom za akutno bubrežno zatajenje kako bi na vrijeme počeli sa bubrežnim nadomjesnim liječenjem te tako utjecali na pobol i smrtnost (36).

Akutno bubrežno zatajenje nakon kardiokirurgije uglavnom je uzrokovano različitim prerenalnim mehanizmima te je najčešće posljedica renalne hipoperfuzije (36). Renalnoj hipoperfuziji pogoduju sljedeća stanja koja prikazuje tablica 10 (37-41).

Tablica 10: Stanja koja pogoduju renalnu hipoperfuziju prilikom kardiokirurških operacija (37-41).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ranije poznato kronično bubrežno zatajenje</li> <li>• starija dob</li> <li>• dijabetes</li> <li>• anemija</li> <li>• kongestivno srčano zatajenje</li> <li>• kongentalne srčane greške</li> <li>• upotreba nefrotoksičnih lijekova</li> <li>• hipotermija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prijašnja kardiovaskularna operacija</li> <li>• perioperacijske hipotenzija</li> <li>• edemi tkiva</li> <li>• mirkoembolija</li> <li>• endotelna disfunkcija</li> <li>• generalizirani upalni odgovor</li> <li>• trajanje operacije</li> <li>• trajanje klemanja arterija</li> </ul>
---	---

Patofiziološki mehanizmi samog nastajanja akutnog bubrežnog zatajenja su složeni i uključuju: hipovolemiju, dehidraciju, porast koncentracija vazokonstriktornih tvari (adenozin, angiotenzin, aldosteron, endotelin, katekolamini i tromboksani) kao i smanjenje atrijskog natriuretskog peptida i nitrat oksidaze ovisne o renalnim vazodilatatorima (36,42).

Prilikom odabira vrste bubrežnog nadomjesnog liječenja za ove bolesnika savjetuje se upotreba kontinuiranih metoda jer one onemogućuju predoziranje tekućinom (36). Hemofiltracija poboljšava funkciju srca i pluća u pacijenata sa akutnim bubrežnim zatajenjem i kardiogenim šokom nakon operacije na srcu, a sve to smanjuje upotrebu inotropnih lijekova koji također utječu na stopu preživljenja bolesnika (43-44). Ova metoda omogućuje bolju kontrolu volumena i uremiju, a omogućuje i uklanjanje toksičnih proteina kao što je MDF (eng. Myocardial Depressant Factor). Kontrolirajući volumen, ova metoda utječe pozitivno na funkciju klijetki. Dakle, u kardiokirurških bolesnika kontinuirano nadomjesno bubrežno liječenje pomaže smanjiti miokardijalni edem, reducirati end - diastolički tlak lijeve klijetke optimizirajući Frank - Starlingovu vezu i poboljšava rad miokarda uklanjajući MDF (45).

## **1.4. Bubrežno nadomjesno liječenje**

### **1.4.1. Definicija bubrežnog nadomjesnog liječenja**

U kliničkom značenju bubrežno nadomjesno liječenje (eng. RRT – Renal Replacement Therapy) je postupak s pomoću kojega se iz krvi uremičara uklanjaju razgradni produkti (toksini), višak elektrolita (kalij) i voda, a istodobno se dodaju drugi elementi koji organizmu nedostaju (bikarbonati). Prilikom upotrebe bubrežnog nadomjesnog liječenja bitno je definirati vrijeme uključivanja bolesnika na ovu vrstu liječenja, dozu, način (intermitentno ili kontinuirano), optimalni materijal (dijalizni aparat, membranu i krvni pristup) te modalitet liječenja (dijaliza, hemofiltracija, hemodijafiltracija) (46). Dva najčešća oblika liječenja jesu hemodijaliza i peritonealna dijaliza.

Akutno bubrežno zatajenje se često susreće prilikom liječenja, a povezano je sa velikim troškovima, visokom stopom smrtnosti, produžuje duljinu hospitalizacije i ponekad zahtijeva višegodišnju dijalizu kod pacijenata koji prežive (47). Unatoč napretku skrbi za kritične bolesnike s akutnim bubrežnim zatajenjem, stopa smrtnosti ovih bolesnika je i dalje visoka i iznosi oko 50%. Bitno je, stoga, definirati vrijeme početka bubrežnog nadomjesnog liječenja, dozu, kao i indikacije, iako još uvijek ne postoji jasna suglasnost oko navedenih tema. Pri donošenju odluke o započinjanju liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom kod bolesnika treba razmotriti brojne faktore poput: spola, težine, dobi, rase, početne vrijednosti kreatinina/azotemije, središnjeg venskog tlaka, acidobaznog statusa, hemodinamskog statusa, vrijednosti elektrolita, ciljane vrijednosti kreatinina/azotemije, ciljeva terapije, primarne dijagnoze bolesti, težine kliničkog stanja bolesnika, rezerve funkcije bubrega i potrebe za sprečavanjem razvoja komplikacija (48-49).

Što se tiče izbora vrste dijalize u jedinicama intenzivne njege, metode kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja postale su zlatni standard (46,50). Pri izboru bubrežnog nadomjesnog liječenja kod ovakvih težih bolesnika mora se voditi računa o sljedećim kriterijima: hemodinamskoj stabilnosti, mogućnosti kontrole volumena, biokompatibilnosti, riziku za razvoj infekcije, kontroli uremije, mogućnostima izbjegavanja moždanog edema, prehrani, kontroli acidobaznog statusa, pristunosti specifičnih nuspojava, ali i o cijeni (2).

Pri određivanju vremena uključivanja bubrežnog nadomjesnog liječenja najbolji pristup jest individualno prilagođen svakom bolesniku (51). Pri donošenju odluke o početku liječenja dijalizom treba imati u vidu i klinička stanja koja nepovoljno utječu na funkciju



bubrega kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja, kao što su: povećan intraabdominalni tlak, upotreba mehaničke ventilacija sa pozitivnim tlakom, upotreba nefrotoksina i radio - kontrastnih sredstava (52-53). Kod bolesnika sa sepsom ili bolesnika sa velikom traumom i rabdomiolizom postoji potencijalna korist od ranog započinjanja liječenja dijalizom. Rano bubrežno nadomjesno liječenje je korisno i za bolesnike sa preopterećenjem tekućinom, kod pedijatrijskih bolesnika i bolesnika sa ECMO (eng. Extracorporeal Membrane Oxygenation) aparatom. Kod bolesnika s ECMO aparatom rano bubrežno nadomjesno liječenje može spriječiti razvoj upalnog odgovora (posredovan interleukinima i citokinima) (52-53).

Danas se kao mjera dobre dijalize rabi količina ureje koja je tijekom pojedinačne dijalize odstranjena iz bolesnikove krvi. Postupak mjerenja temelji se na razlici u koncentraciji ureje u plazmi prije i nakon dijalize (URP – postotak smanjenje koncentracije ureje u plazmi) ili na količini plazme koja je u zadanom vremenu očišćena od ureje (klirens ureje x vrijeme) podijeljeno s volumenom razdiobe ureje koji je u principu približan ukupnoj vodi u tijelu (46).

#### **1.4.2. Indikacije za upotrebu dijalize**

U apsolutne indikacije za početak liječenja dijalizom, po smjernicama Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), spadaju slijedeća stanja:

1. koncentracija ureje u serumu  $\geq 36$  mmol/l
2. komplikacije uremije (uremijska encefalopatija, uremijski perikarditis)
3. rezistentna hiperkalijemija ( $K^+ > 6,5$  mmol/l sa ili bez elektrokardiografskim promjenama)
4. hipermagnezijemija ( $Mg^{2+} \geq 4,0$  mmol/l i/ili anurija i odsustvo dubokih refleksa tetiva)
5. teška metabolička acidoza (pH arterijske krvi  $< 7,10$ )
6. preopterećenje volumenom (edem pluća) rezistentno na primjenu diuretika, u prisustvu oligoanurijskog akutnog bubrežno zatajenja - preopterećenje volumenom se definira kao povećanje tjelesne težine za  $> 10\%$  u usporedbi s početnom tjelesnom težinom bolesnika
7. višeorgansko zatajenje uključujući i zatajenje bubrega (52-53).

U oliguričnom zatajenju bubrega porast kreatinina na vrijednost više od 400  $\mu$ mol/l i hiperkalijemija  $> 6$  mmol/L nalaže primjenu dijalize jer je daljnje pogoršanje izvjesno, a

odgađanje povećava opasnost od komplikacija uremijskog sindroma. Adekvatna dijaliza omogućuje kontrolu tekućine, elektrolita, acidobaznog statusa te smanjene dušičnih spojeva u krvi. Dobra kontrola uremije dijalizom smanjuje smrtnost u akutnom bubrežnom zatajenju (18,52-53).

### **1.4.3. Mehanizam djelovanje dijalize**

Dijaliza se temelji na pretpostavci da će dvije otopine različitih koncentracija odijeljenih polupropusnom membranom težiti izjednačavanju koncentracija tih tvari (preduvjet je da je riječ o molekulama male težine koje mogu proći kroz pore u membrani). Mehanizmi odstranjivanja uremijskih toksina i drugih štetnih tvari iz krvi su: difuzija, ultrafiltracija, konvekcija, adsorpcija te kombinacija difuzije i konvekcije (54-58).

Difuzija je proces kretanja molekula iz otopine veće koncentracije kroz polupropusnu membranu u otopinu manje koncentracije, a temelji se na razlici u koncentraciji otopina (koncentracijski gradijent). Učinkovitost difuzije, osim o koncentracijskom gradijentu, ovisi i o: veličini molekula u odnosu na veličinu pora, brzini kretanja molekula (brzini protoka krvi i dijalizatora), građi membrane dijalizatora (debljina, površina i broj pora) i odlaganju proteina na površinu membrane na početku dijalize (54).

Molekule vode vrlo su male i mogu proći kroz sve vrste polupropusnih membrana i sam taj proces se naziva ultrafiltracija, a pokretački mehanizmi su hidrostatski i osmotski tlak. To znači da se mijenjanjem osmotskog tlaka može mijenjati veličina ultrafiltracije (količina vode koja se oduzima iz bolesnikove krvi) (55).

Proces ultrafiltracije, osobito prilikom filtriranja velikih količina tekućine kroz vrlo propusne membrane s relativno velikim porama, može ubrzati odstranjivanje malih do srednje velikih molekula iz bolesnikove krvi na dijalizi. To se naziva konvekcija. Taj proces se najviše rabi u postupcima hemofiltracije i hemodijalize pomoću kojih je moguće iz plazme uremičara odstraniti srednje velike molekule kao što su:  $\beta_2$  mikroglobulin, homocistein, AGE produkti (konačno produkti glikacije), apoC - III inhibitor lipaze i inhibitore eritropoeze (55).

Neke proteinske tvari moguće je tijekom hemodijalize ukloniti iz plazme uremičara adsorpcijom na membrani dijalizatora. Adsorpcija ovisi o stupnju hidrofobnosti membrane, odnosno njenoj građi i naboju. Vezivanje i uklanjanje štetnih proteina korisno je, ali ograničeno kapacitetom membrane dijalizatora i može smanjiti polupropusnost membrane. Na

membranu, a posebno na njene pore, mogu se kovalentno vezati različiti ligandi za koje se vežu molekule sa negativnim nabojem, kao što su npr. imunoglobulini, citokini, AGE produkti,  $\beta_2$  mikroglobulin i slično (57).

#### **1.4.4. Krvožilni pristup za izvođenje procesa dijalize**

Potrebno je osigurati krvožilni pristup koji će davati 200 - 400 mL krvi u minuti. Za bolesnike s kroničnim bubrežnim zatajenjem rabi se trajni krvožilni pristup u obliku izravne ili neizravne arteriovenske fistule, dok se kod bolesnika koji imaju akutno bubrežno zatajenje najčešće koristi središnji venski kateter.

Izravna arteriovenska fistula je potkožni spoj između radijalne arterije i cefalične vene na podlaktici, ali se mogu upotrijebiti i krvne žile proksimalnije od karpalnog zgloba ili ispod pregiba lakta. Ona predstavlja najpoželjniji način pristupa krvotoku bolesnika koji su na redovitoj dijalizi (59). Formira se kirurškim putem, a nakon 4 - 6 tjedana stvara se fistula koje se onda može početi koristiti. Ovakav pristup može, uz odgovarajuću njegu, potrajati godinama.

Neizravna arteiovenska fistula je spoj između arterije i vene koji se najčešće pravi pomoću umjetnog krvožilnog umetka. Koristi se u slučaju da su vene premale da bi se stvorila fistula. Premosnici je potrebno 4 tjedna da zacijeli i bude spremna za upotrebu. Kod arteriovenskih premosnica češće dolazi do nastajanja ugrušaka i infekcija nego kod fistula.

Središnji venski kateteri koriste se u onih bolesnika kod kojih su iscrpljene druge mogućnosti trajnog krvožilnog pristupa. Nekoliko je indikacija za njegovu upotrebu: primjena intravenske terapije, hemodinamsko praćenje bolesnika, uzimanje uzoraka krvi (posebno u bolesnika kojima nemaju odgovarajući pristup na perifernim krvnim žilama), mjerenje tlaka u plućnoj arteriji te pristup za hemodijalizu. Kontraindikacije su: anatomske varijacije odabranih krvnih žila, prisutnost elektrostimulatora u blizini odabrane krvne žile ili filtera u šupljoj veni, a kao relativna kontraindikacija smatra se koagulopatija te nizak broj trombocita (59). Prema smjernicama Američkog nefrološkog društva kao izbor mjesta postavljanja katetera navodi se prvo desna potom lijeva jugularna vena, nakon njih desna i lijeva femoralna vena, a tek onda subklavijalni pristup (60). Izbor mjesta za postavljanje središnjeg venskog katetera ovisi o mogućim komplikacijama, ali i o iskustvu operatera. Češće komplikacije su ruptura arterije i pneumotoraks, zatim tromboza katetera i vene te infekcije. Postoje privremeni i trajni centralni venski kateteri. Privremeni kateteri služe kod akutnih dijaliza i prosječnog su trajanja između 2 - 3 tjedna, dok trajni kateteri prosječno traju 6 - 12

mjeseci, pa čak i nekoliko godina. Glavni razlog vađenja katetera, bez obzira radi li se o privremenim ili trajnim kateterima, su infekcije te njihove komplikacije. Glavni uzročnici infekcija su koagulaza negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus* i aerobni gram - negativni bacili (61). Najveća učestalost infekcija je kod femoralnih katetera, a iza njih slijede jugularni i subklavijalni kateteri. Kod sumnje na infekciju treba odmah izvaditi centralni venski kateter, vršak poslati na mikrobiološku analizu te po potrebi započeti sa antimikrobnim liječenjem (61).

#### **1.4.5. Vrste dijalize**

Dijaliza može biti peritonealna dijaliza, intermitentna hemodijaliza i kontinuirano nadomjesno bubrežno liječenje (eng. CRRTs – Continuous Renal Replacement Therapies).

##### ***1.4.5.1. Peritonealna dijaliza***

Peritonealna dijaliza u liječenju akutnog bubrežnog zatajenja se rijetko koristi jer: neučinkovito uklanja otpadne tvari u kritično kataboličnih pacijenata, povećava rizik za razvoj peritonitisa, kompromitira dišnu funkciju, a i kontraindicirana je u bolesnika koji su nedavno bili na abdominalnoj operaciji ili imaju sepsu kojoj je ishodište u abdomenu (62). Peritonealna dijaliza koristi peritonealnu membranu kao polupropusnu membranu za izmjenu tvari. Metoda je vrlo jednostavna, a temelji se na „ulijevanju“ otopine (koja sadrži elektrolite i glukozu ili ikodekstrin kao osmotske tvari) u trbušnu šupljinu obično djelovanjem sile teže. Uremički toksini prelaze iz krvi u dijalizat niz koncentracijski gradijent postupkom difuzije, dok osmolalnost dijalizata određuje prelazak vode. Za provođenje ove vrste dijalize potrebno je u trbušnu šupljinu postaviti peritonejski kateter. Vrh katetera s brojnim perforacijama smješta se u malu zdjelicu, a vanjski dio ostaje izvan trbušne šupljine. Među najčešćim ali i najtežim komplikacijama ovog oblika dijalize spada peritonitis (upala potrbušnice) koja se može očitovati: zamućenim dijalizatorom ili razvijenom kliničkom slikom peritonitisa s febrilnošću, bolovima u trbušnoj šupljini, mučninom i povraćanjem. Ostale komplikacije koji se mogu pojaviti su: upala izlaza peritonealnog kanala, infekcija tunela, hernije, curenje dijalizata, neodgovarajući položaj vrha peritonealnog katetera, te sklerozirajući peritonitis (18,49).

##### ***1.4.5.2. Intermitentna hemodijaliza***

Intermitentna hemodijaliza uglavnom koristi veno - venski pristup, četiri ili šest sati traje sam proces dijalize, a vrši se tri do četiri puta tjedno (63). Mehanizam na koji se čisti krv su difuzija i ultrafiltracija.

Prednosti su brzo uklanjanje elektrolita (posebno kod hiperkalijemije) i volumena. Korisna je i prilikom uklanjanja toksičnih tvari iz organizma tj. prilikom trovanja lijekovima.

Negativnosti su veća potreba za antikoagulacijskim lijekovima zbog velikog protoka krvi i kratkog trajanja terapije. Iz istog razloga povećan je rizik od sistemske hipotenzije, koja se javlja u 20 - 30% tretmana, a koja sa sobom nosi komplikacije kao što su: bubrežna i intestinalna ishemija, produženje vremena bubrežnog oporavka te sepsa zbog translokacije bakterija. Približno 10% bolesnika ne može biti na ovoj vrsti dijalize zbog hemodinamske nestabilnosti. Brzo uklanjanje velikih količina tekućine može dovesti do moždanog edema i porasta intrakranijskog tlaka, posebno kod bolesnika sa traumom glave ili jetrenom encefalopatijom (kod kojih može doći čak i do hernijacija) (44).

#### ***1.4.5.3. Kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje***

Kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje izvodi se 24 sata na dan, a pristup može biti arterio - venski ili veno - venski. Prilikom liječenja koristi se mnogo manja brzina protoka krvi nego kod intermitentne dijalize i uglavnom je korištena u jedinicama intenzivnog liječenja. Arterio - venski pristup se danas rijetko upotrebljava zbog komplikacija kanilacije arterije, tako da je veno - venski pristup danas standard. Modaliteti na kojim se ova vrsta dijalize zasniva su difuzija, konvekcija ili njihova kombinacija. Postoji nekoliko vrsta:

1. SCUF (eng. Slow Continuous Ultrafiltration) - indicirana kod tretmana preopterećenosti volumenom u bolesnika kod kongestivnog srčanog zatajenja koje je rezistentno na upotrebu diuretika, bez obzira postoji li ili ne zatajenje bubrega
2. CVVH (eng. Continuous Venovenous Hemofiltration) - radi na principu konvekcije
3. CVVHD (eng. Continuous Venovenous Hemodialysis) - radi na principu difuzije i najčešće se koristi za kontrolu volumena
4. CVVHDF (eng. Continuous Venovenous Hemodiafiltration) - kombinira mehanizme konvekcije sa difuzijom. CVVHDF je posebno dobra metoda za uklanjanje upalnih citokina i stoga se često koristi kod septičnih bolesnika (36).

Prednosti CRRT terapije su: hemodinamska tolerancija zbog sporije ultrafiltracije, bolja kontrola volumena, manje kolebanje koncentracije elektrolita, bolja kontrola azotemije, elektrolita i acidobaznog statusa. Bolja hemodinamska stabilnost utječe na smanjenje broja epizoda u kojim bubrezi ostaju sa nižom perfuzijom. Ona također smanjuje bubrežnu ishemiju

te tako poboljšava sam oporavak bubrežne funkcije. Zbog sporije i stabilnije izmjene, kako volumena tako i elektrolita, koristeći ovaj modalitet dijalize ne dolazi do povećanja intrakranijskog tlaka. Postoji nekoliko prednosti CRRT koje su nevezane za bubrege. Jedna od njih je ta da CRRT može ukloniti iz krvi toksine sa velikim volumenom distribucije preko difuzije iz tkiva u cirkulaciju – npr. metotreksat i prokainamid. Osim toga, konvekcijom može očistiti molekule srednje velike mase, što predstavlja veliku korist za bolesnike sa sepsom i višeorganskim zatajenjem.

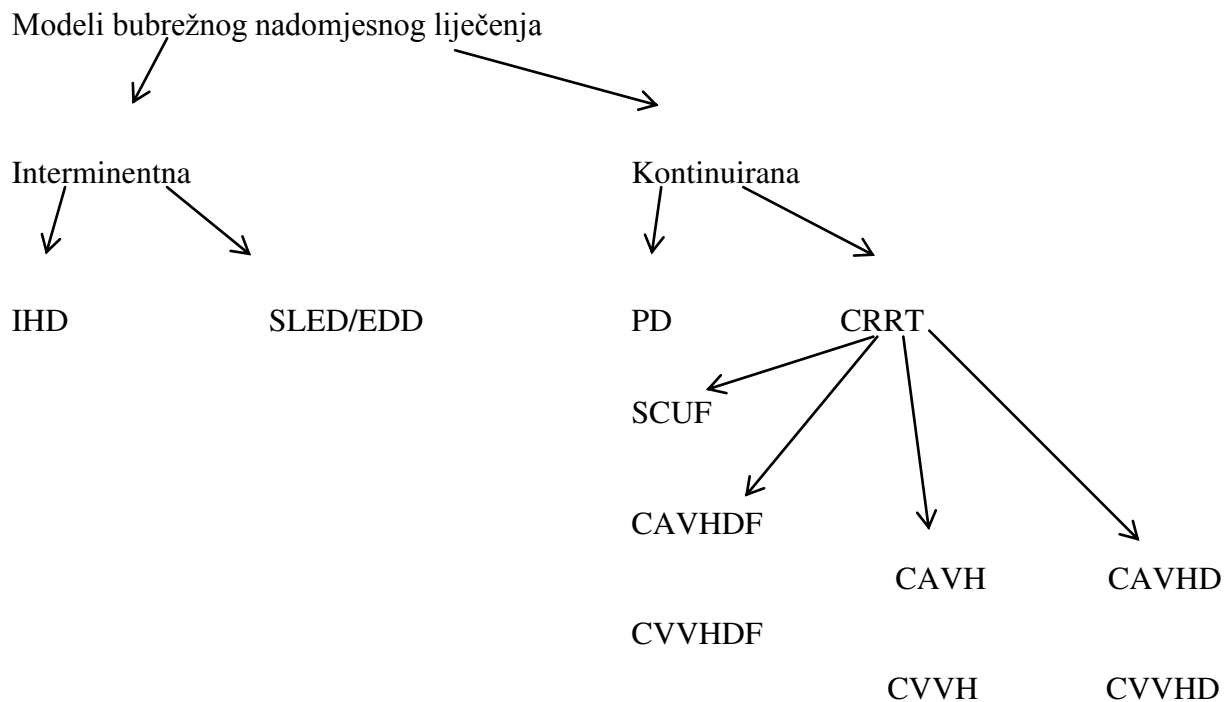
Nedostaci CRRT su: pristup, filter protiv ugrušaka te antikoagulantna terapija. Filter može utjecati na: sam proces čišćenja krvi, elektrolite, acidobazni status te volumen. Nefrakcionirani heparin (koji se najčešće koristi za sprječavanje stvaranja tromba) može potaknuti stvaranje protutijela na heparin u 30% slučajeva te tako uzrokovati životno ugrožavajuće krvarenje. Još jedan, ne tako zanemariv nedostatak, jest i sama cijena CRRT-a te potreba za kompleksnijom opremom, ali i educiranim osobljem (48).

U JIL-u liječenje kontinuiranim modalitetima dijalize (kao što su CVVHF / CVVHDF) zahtjevaju bolesnici s akutnim bubrežnim zatajenjem koji su hemodinamski nestabilni (septički šok), sa zatajenjem višeorganskih sustava, s hipercitokinemijom (koncentracija interleukina 6  $\geq$  1000 pg/ml), s povećanim katabolizmom i hipervolemijom (55-58). Dvije velike multicentrične randomizirane kontrolirane studije objavljene 2009. godine (RENAL i ATN studije) sugerirale su da kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje može ubrzati sam oporavak bubrežne funkcije. No, o samom pitanju izbora između intermitentnog ili kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja ima mnogo kontroverznih mišljenja i različitih rezultata (64-65).

Tablica 11 koja prikazuje usporedbe različitih modaliteta kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja (48), a slika 1 prikazuje većinu modela bubrežnog nadomjesnog liječenja (66).

Tablica 11: Usporedbe različitih modaliteta kontinuranog nadomjesnog bubrežnog liječenja (48).

Modalitet	Mehanizam	Prednosti	Nedostaci
CVVH	konvekcija	veliki volumen ultrafiltracije	hemodinamska nestabilnost
CVVHD	difuzija	najbolja metoda kada je standardna dijaliza nemoguća	manje efektivna pri nižem tlaku
CVVHDF	difuzija i konvekcija	uklanja uremičke toksine i „čisti“ plazmu posebno kod septičkih bolesnika	hemodinamska nestabilnost zbog velike ultrafiltracija
CAVHD	difuzija	uklanja razradne produkte nitrogeneze i omogućuje dobru kontrolu volumena	nedovoljno dobra kontrola azotemije u hiperkataboličnih pacijenata
<p><i>CVVH - kontinuirana veno - venska hemofiltracija, CVVHD - kontinuirana veno - venska hemodijaliza, CVVHDF - kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija, CAVHD - kontinuirana aretrio - venska hemodijaliza</i></p>			



Slika 1: Prikaz modela bubrežnog nadomjesnog liječenja (66).

*CRRT* - Continuous Renal Replacement Therapy; *CAVH* - Continuous Arteriovenous Hemofiltration; *CAVHD* - Continuous Arteriovenous Hemodialysis; *CAVHDF* - Continuous Arteriovenous Hemodiafiltration; *CVVH* - Continuous Venovenous Hemofiltration; *CVVHD* - Continuous Venovenous Hemodialysis; *CVVHDF* - Continuous Venovenous Hemodiafiltration; *EDD* - Extended Daily Dialysis; *IHD* - Intermittent Hemodialysis; *PD* - Peritoneal Dialysis; *SCUF* - Slow Continuous Ultrafiltration; *SLED* - Sustained Low-efficiency Dialysis.

#### 1.4.6. Antikoagulacijska terapija kod bubrežnog nadomjesnog liječenja

Prilikom upotrebe bubrežnog nadomjesnog liječenja, u većini slučajeva, mora se osigurati antikoagulacijska terapija da bi se spriječilo zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku. Za to svrhu koristi se najčešće nefrakcionirani heparin jer za njega ne treba monitorirati veličinu faktora Xa kao kod upotrebe nisko - molekularnog heparina. Preporučeno je da prilikom upotrebe nefrankcioniranog heparina aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) bude između 1 – 1,4 iznad normalnih vrijednosti koje normalno iznose 22 – 28 sekundi (67). Pretjerana antikoagulacija može dovesti do krvarenja i njegovih komplikacija, stoga sam proces treba biti dobro monitoriran. Upotrebom heparina također postoji rizik za razvoj heparin inducirane trombocitopenije (HIT-a) pa se i broj trombocita mora pažljivo monitorirati.



Alternativa antikoagulacijskom liječenju nefrakcioniranim heparinom uključuje nisko - molekularni heparin, citrat, prostaciklin, nafamostat, ali izgleda da do sada najviše obećava upotreba citrata koji djeluje na kalcij i tako sprječava sam proces stvaranja tromba. Ova vrsta antikoagulacije se nadgleda monitoriranjem ioniziranog kalcija. Citrat može dovesti do hipokalcijemije i metaboličke alkaloze, ali je trenutno najbolja zamjena kod bolesnika koji imaju kontraindikaciju za upotrebu heparina - npr. nedavno operirani bolesnici (68).

Kod otprilike 10 - 20% bolesnika najbolje je izbjeći bilo koju vrstu antikoagulacijske terapije zbog endogene koagulopatije ili nedavne operacije. To je moguće postići upotrebom dijalize kraće od 24 sata i držanjem krvnog protoka oko 200 mL/min (2).

#### **1.4.7. Komplikacije dijalize**

Akutne komplikacije tijekom hemodijalize su prisutne kod oko 20% bolesnika unatoč stalnom napretku samih postupaka dijalize. Među najčešćim akutnim komplikacijama do kojih može doći su: hipotenzija (20 - 30%), grčevi (5 - 20%), mučnina i povraćanje (5 - 15%), glavobolja (5%), bol u prsima (2 - 5%), bol u leđima (2 - 5%), svrbež kože (1 - 5%), vrućina (<1%). Zračna embolija, toničko - klonički grčevi, hemoliza, sindrom disekvilibracija i nagla smrt, moguće su, ali vrlo rijetke komplikacije samog postupka. Kronične komplikacije dijaliziranih bolesnika mogu biti posljedica same tehnike liječenja ili krvožilnog pristupa, ali su najčešće vezane za djelovanje uremičkog toksina, njegove komplikacije i pridružene bolesti (18). Najčešći uzrok smrti kod bolesnika na dijalizi su srčanožilne bolesti, a na drugom mjestu su infekcije (13,18).

Krajnji cilj dijalize nije samo održavanje života bolesnika s uremijom nego i postizanje kvalitete življenja koja je dostojna čovjeka (69).

## **1.5. Kardiokirurgija**

Razvoj suvremene kardiokirurgije ne bi bio moguć bez tehnologije izvantjelesne cirkulacije (eng. Cardiopulmonary Bypass) koja omogućava suvremeno izvođenje operacija unutar srčanih šupljina i na zaustavljenom i zaštićenom srcu. To je mehaničko održavanje protoka i izmjene plinova u krvi koje se u pravilu izvodi izvan tijela bolesnika. U standardnoj postavi sustava, venska neoksigenirana krv se drenira iz desnog atrija ili iz obiju šupljih vena, a alternativno može i iz femoralne vene te se prikuplja u venski rezervoar. Zatim ta krv ide u arterijsku pumpu gdje dobiva potrebnu energiju i prolazi kroz oksigenator. Oksigenirana se krv vraća u arterijski sustav na mjesto koje je za to pogodno. Obično je to neka velika arterija: ascedentna aorta, arterija femoralis, arterija aksilaris (70).

### **1.5.1. Coronary artery bypass grafting (CABG)**

Coronary artery bypass grafting (CABG) ili aortokoronarno premoštenje je vrsta operacije koja ima za cilj poboljšanje protoka krvi kroz srce. Koristi se kod bolesnika s koronarnom bolesti srca i najčešća je operacija koja se izvodi na otvorenom srcu. Tijekom ove operacije zdrava arterija ili vena se spaja na začepljenu koronarnu arteriju. Najčešće se koristi vena safena magna, a od arterija arteria mammaria interna. Ova operacija nosi određene rizike kojima su posebno podložni: stariji bolesnici (posebno stariji od 70 godina), bolesnici s koronarnom bolesti koja je zahvatila lijevu glavnu koronarnu arteriju, dijabetičari, bolesnici s kroničnom plućnom ili bubrežnom bolesti (70).

Tijekom i nakon operacije kod 5 - 10% pacijenata dolazi do razvoja infarkta miokarda koji je glavni uzrok smrti. Oko 5% bolesnika zbog krvarenja zahtijeva novu operaciju koja nosi sa sobom rizike za razvoj infekcije i plućnih komplikacija. Od 1 - 2% bolesnika doživi moždani udar, a njemu su posebno podložne starije osobe (71-72).

### **1.5.2. Off - pump coronary artery bypass – OPCAB**

Off - pump coronary artery bypass - OPCAB ili aortokoronarno premoštenje bez upotrebe vantjelesnoga krvotoka je vrsta CABG operacije koja se radi na kucajućem srcu, tj. izvodi se bez izvantjelesne cirkulacije. Kao i CABG operacije i ova vrsta zahvata služi kao terapija za koronarnu srčanu bolest.

Nekoliko je prednosti ove vrste operacija u odnosu na CABG. To su: smanjen rizik za razvoj moždanog udara, kraći i brži oporavak nakon operacije i manji stresni i upalni odgovor organizma na zahvat, premda je zahvat kao takav tehnički zahtjevniji (73).

### **1.5.3. Bolesti srčanih zalistaka**

Bolesti srčanih zalistaka, u najvećem broju slučajeva, zahtijevaju zamjenu zalistaka implantatom. Najčešće su u upotrebi mehaničke proteze, a njihova alternativa jesu biološke proteze. Slijedi kratki prikaz vrsta te prednosti i mana pojedinih proteza.

Mehaničke proteze se uglavnom oslanjaju na mehanizam diska ili na sustav sa dva pokretna listića koji se pokreću unutar zadanog okvira („stenta“). Biološke proteze ne iziskuju dugogodišnju antikoagulacijsku terapiju, ali im je vijek trajanja ograničen. Većina kirurga se odlučuje za njih unatoč ograničenom roku trajanja, posebno kod bolesnika kod kojih je očuvana funkcija lijevog ventrikula pa ponovna operacija u njih predstavlja manji rizik. Postoji više mogućnosti bioproteza (stentirani ksenograft, ksenograft bez stenta, alografti ili homografti te plućni autografti), a svaki od njih ima svoje prednosti i mane (70).

### **1.5.4. EuroSCORE**

Stratifikacija rizika je mogućnost predviđanja ishoda određene vrste zahvata razvrstavanjem bolesnika u određenu skupinu prema težini bolesnika. Osnovni cilj stratifikacije rizika u kardiokirurških bolesnika jest unaprijediti kvalitetu skrbi. U ostale ciljeve ubraja se smanjenje troškova te primjena i unaprijeđenje kirurške prakse. Stratifikacija rizika i prema njoj optimiziranje skrbi može dovesti do smanjenja nepotrebnih troškova čak i do 30%. Ona omogućuje da se izdvoje visokorizični bolesnici u kojih liječenje postojećim metodama ne završava uspješno te da se tako istraže alternativne metode koje bi poboljšale same ishode liječenja (70).

EuroSCORE model (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) je model stratifikacije rizika u Europi koji je danas u širokoj kliničkoj upotrebi, a sve je počelo 1995. godine na inicijativu istraživača za stvaranje europskog modela stratifikacije rizika u kardijalnoj kirurgiji. Prvi put je prezentiran 1998. godine na Europskom kongresu kardiotorakalne kirurgije. Utvrđeno je 18 čimbenika (povezanih sa demografskim karakteristikama bolesnika, kardijalnim stanjem te operacijskim zahvatom) koji se ocjenjuju bodovima da bi se mogao načiniti jednostavniji dodatni model. Bolesnici se, prema ukupnom broju bodova, razvrstavaju u skupine niskog, umjerenog i visokog rizika. U 2011. godini izišao je novi model EuroSCORE II koji je pojednostavljen u odnosu na prethodni, i prikazan je u tablici 12 (74).

Tablica 12: EuroSCORE II. model stratifikacije rizika u kardiokirurgiji (74).

Čimbenici rizika	Opis
Demografski podaci	
dob	svakih 5 godina (ili dio od toga) u starijih od 60 godina
spol	ženski
oštećenje bubrega preko mjerenja klirensa kreatinina	tri su kategorija oštećenja bubrega: 1. potreba za stalnom dijalizom 2. umjereno oštećena funkcija bubrega: klirens kreatinina 50 - 85 ml/min 3. teško oštećena funkcija bubrega: klirens kreatinina manje od 50 ml/min bez dijalize.
ekstrakardijalna arteriopatija	bilo što od navedenog: klaudikacijska okluzija ili > 50% stenoza karotidnih arterija, ranija ili planirana operacija na abdominalnoj aorti, arterijama udova ili karotidnim arterijama
dodatni pobol	disfunkcija neuromuskularnog ili neurološkog sustava
ranija kardiokirurška operacija	zahvat koji je zahtijevao otvaranje perikarda
kronična plućna bolest	dugotrajna upotreba bronhodilatatora ili kortikosteroida za kontrolu plućne funkcije
aktivni endokarditis	bolesnik koje se u vrijeme zahvata liječi antibioticima zbog endokarditisa
kritično prijeoperacijsko stanje	bilo što od navedenog: ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija, prijeoperacijska masaža srca, prijeoperacijska inotropna sredstva ili IABP, potreba za umjetnom ventilacijom prije anesteziološke pripreme ili akutno prijeoperacijsko zatajenje bubrega (anurija ili oligurija < 10 mL/h)
dijabetes ovisan o inzulinu	

Kardijalni	
NYHA klasifikacija	<p>NYHA 1: bez ograničenja tijekom obavljanja uobičajnih tjelesnih aktivnosti</p> <p>NYHA 2: uobičajna tjelesna aktivnost uzrokuje umor, dispneju, palpitacije</p> <p>NYHA 3: simptome uzrokuje aktivnost manja od uobičajne</p> <p>NYHA 4: simptomi su prisutni već u mirovanju</p>
CCS stadij 4 angine	angina u mirovanju
disfunkcija lijevog ventrikula	<p>umjerena (LVEF 30-50%)</p> <p>teška (LVEF &lt; 30%)</p>
nedavni miokarda infarkt	unutar 90 dana
plućna hipertenzija	<p>dvije su kategorije</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. umjerena plućna hipertenzija: sistolički tlak u plućnoj arteriji 31 - 55 mmHg</li> <li>2. teška plućna hipertenzija: sistolički tlak u plućnoj arteriji &gt; 55 mmHg</li> </ol>
Podaci o operaciji	
hitna operacija	izvedena prije početka sljedećeg radnog dana
težina operacijskog zahvata	CABG, zamjena zalistka, zamjena dijela aorte, popravak strukturnih defekata, resekcija srčanog tumora
operacije aorte torakalne	uz bolesti uzlazne aorte ili luka aorte ili silazne aorte

Vrijednost svakog sustava stratifikacije rizika ocjenjuje se na temelju mogućnosti da se težina bolesnika poveže s ishodom zahvata. Idealan model trebao bi imati visoku prediktivnu vrijednost (predviđanje udjela bolesnika kod kojih će doći do nepovoljnog ishoda), dobru sposobnost razlikovanja (mogućnost da se prepoznaju bolesnici u kojih postoji veća opasnost od negativnog ishoda) i biti jednostavan i lak za upotrebu. Napretkom, kako same kardijalne kirurgije tako i tehnologije, možemo očekivati i razvoj modela koji će više odgovarati navedenim idealnim potrebama (70).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

#### Ciljevi ovoga rada:

1. Utvrditi koliko često se koristi posebna vrsta bubrežnog nadomjesnog liječenja: kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.
2. Utvrditi koje su najčešće dijagnoze koje prate upotrebu kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.
3. Utvrditi vrijeme uključivanja kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.
4. Utvrditi dužinu boravka bolesnika koji se liječe ovom metodom bubrežnog nadomjesnog liječenja - kontinuiranom veno - venskom hemodijafiltracijom (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u vremenskom periodu od 2009. do 2015. godine.
5. Utvrditi kolika je smrtnost bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika kod kojih postoji indikacija za upotrebu kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije (CVVHDF).

#### Hipoteze:

1. Metoda kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja - kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija (CVVHDF) se često koristi u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika.
2. U jedinicama intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika za ovu vrstu bubrežnog nadomjesnog liječenja odlučuje se kod teško bolesnih pacijenata, a sam trenutak uključivanja terapije nije strogo definiran.
3. Smrtnost bolesnika koji se liječe ovom metodom bubrežnog nadomjesnog liječenja, unatoč stalnom usavršavanju i medicinske struke i tehnologije, je i dalje vrlo visoka.

### **3. ISPITANICI I METODE**



### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split (n=2582) u periodu od 1. siječnja 2009. do kraja 2015. godine. Od ovih bolesnika odvojena je podskupina bolesnika, njih 141, koji su se tijekom ovog vremenskog razdoblja liječili metodom kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja - kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija (CVVHDF).

### **3.2. Organizacija istraživanja**

Istraživanje je retrospektivnog karaktera.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Jedinica intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Split

### **3.4. Metoda prikupljanja i obrade podataka**

Podaci su prikupljeni pretraživanjem protokola jedinice intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split te arhive povijesti bolesti. Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza.

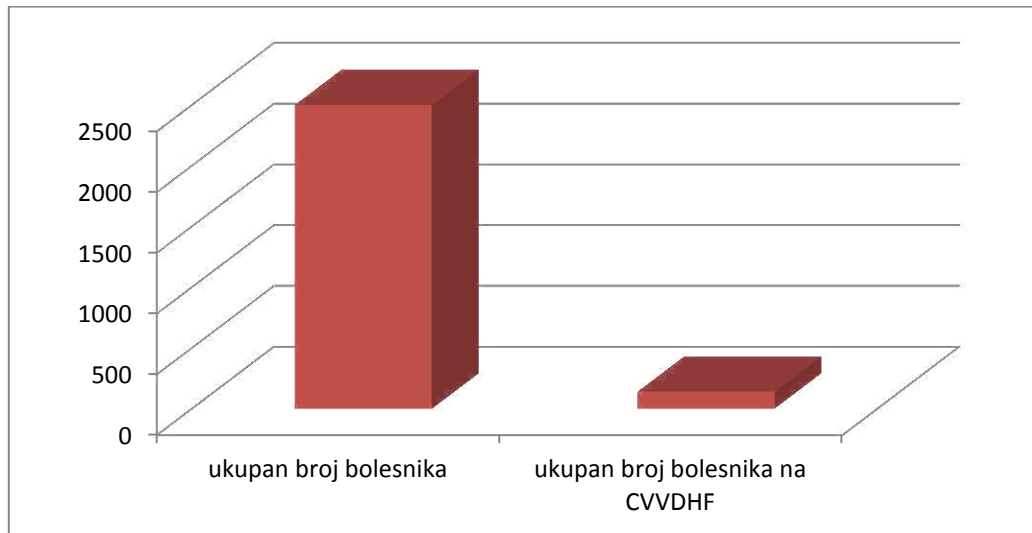
### **3.5. Opis istraživanja**

Istraživanje je retrospektivnog karaktera. Promatrano razdoblje je od siječnja 2009. do kraja prosinca 2015. godine. Izvor podataka bili su protokoli jedinice intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika i arhiva povijesti bolesti Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split. Kod svakog bolesnika promatrani su sljedeći parametri: spol, dob, osnovna dijagnoza bolesti, hitnoća liječenja, duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika, dan uključenja na kontinuiranu veno - vensku hemodijafiltraciju (CVVHDF) te postojanje smrtnog ishoda za bolesnike u periodu od početka 2009. do kraja 2015. godine.

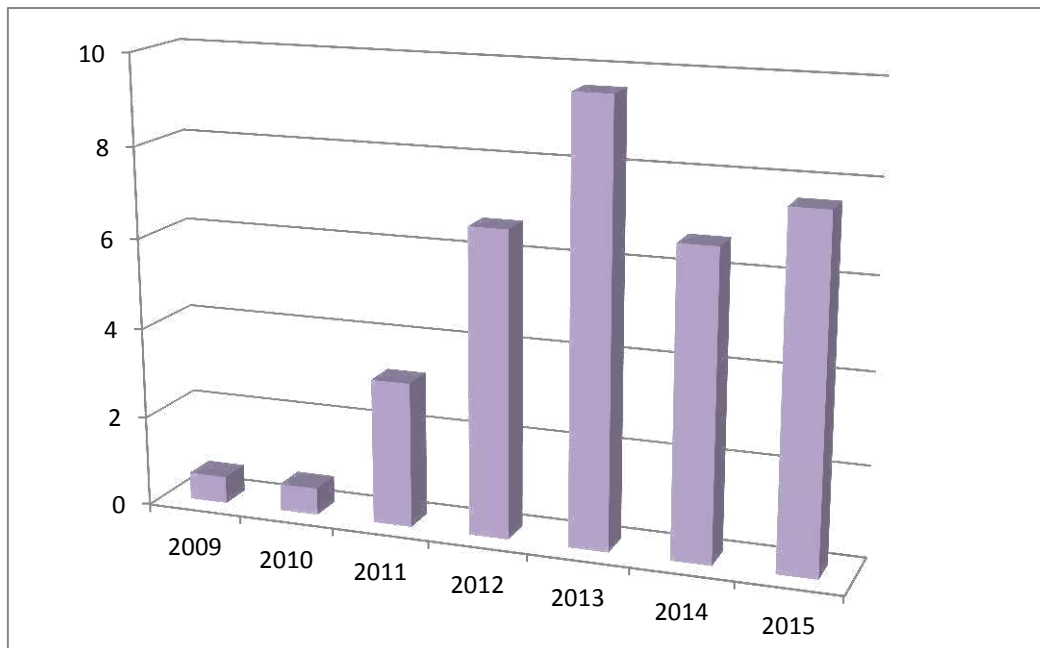
## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Struktura ispitanika

U periodu od siječnja 2009. godine do kraja 2015. godine u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split liječeno je ukupno 2582 bolesnika. Prvi put kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija (CVVHDF) upotrijebljena je u studenom 2009. godine. Od tada do kraja 2015. godine ovom metodom liječen je 141 bolesnik (5,46%) (otprilike 24 godišnje) (Slika 2). Na slici 3 prikazana je upotreba ove metode kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja za svaku godinu posebno. Najveća incidencija korištenja kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije bila je u 2013. godini (9,7%).

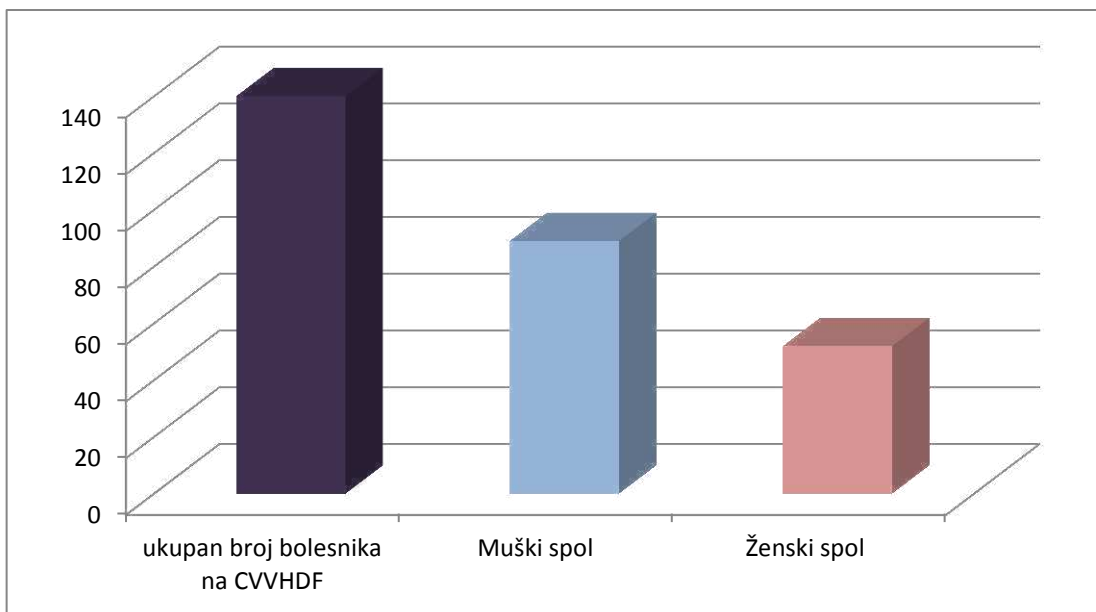


Slika 2: Prikaz ukupnog broja bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split te ukupnog broja bolesnika liječenih metodom kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja - kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija CVVHDF u periodu od 2009. do 2015. godine.

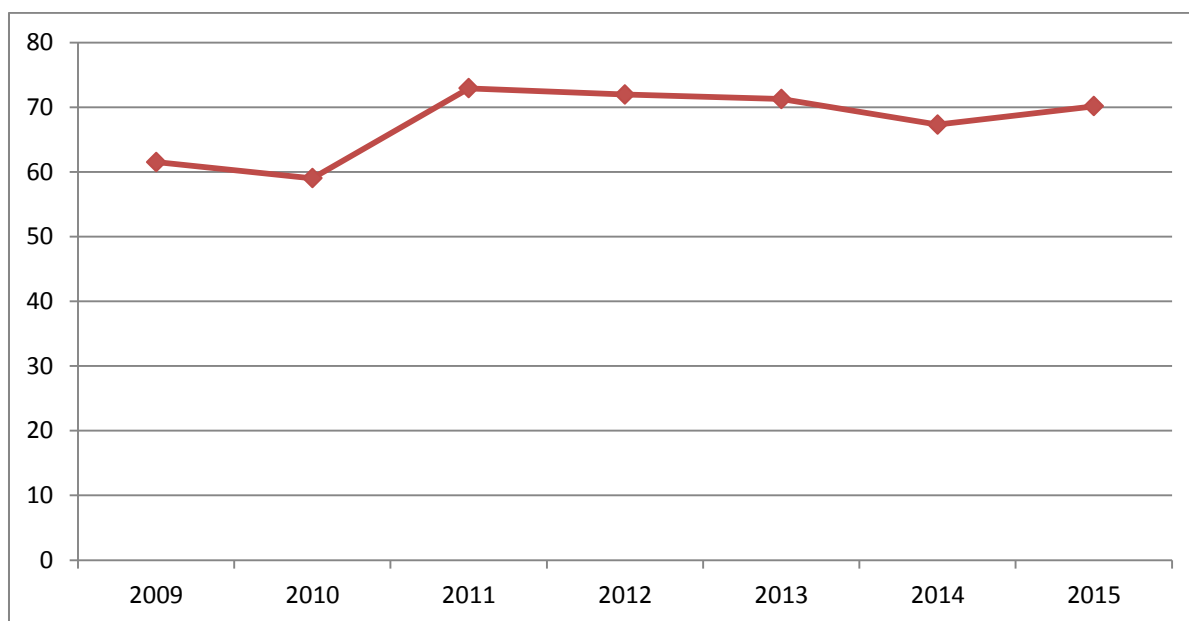


Slika 3: Upotreba metode kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja - kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija CVVHDF u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.

Od ukupnog broja bolesnika (141), njih 89 je bilo muškog spola (63%) dok su 52 bolesnika bila ženskog spola (37%), što prikazuje slika 4. S obzirom na dob bolesnika, može se reći da uglavnom prevladava populacija starije životne dobi, koja po definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) obuhvaća populaciju u dobi od 60 do 75 godina (slika 5).



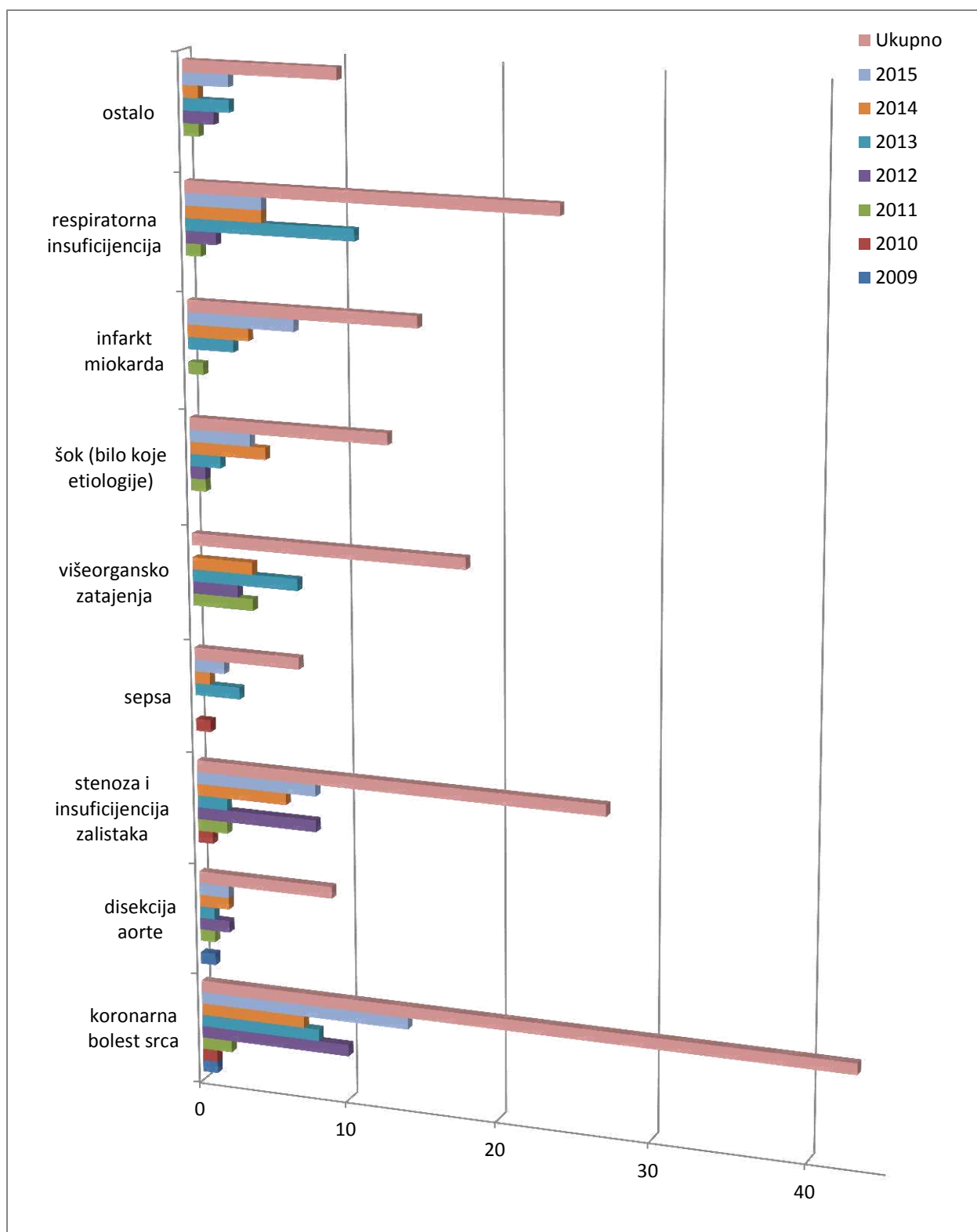
Slika 4: Raspodjela bolesnika na kontinuiranoj veno - venskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF) s obzirom na spol u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.



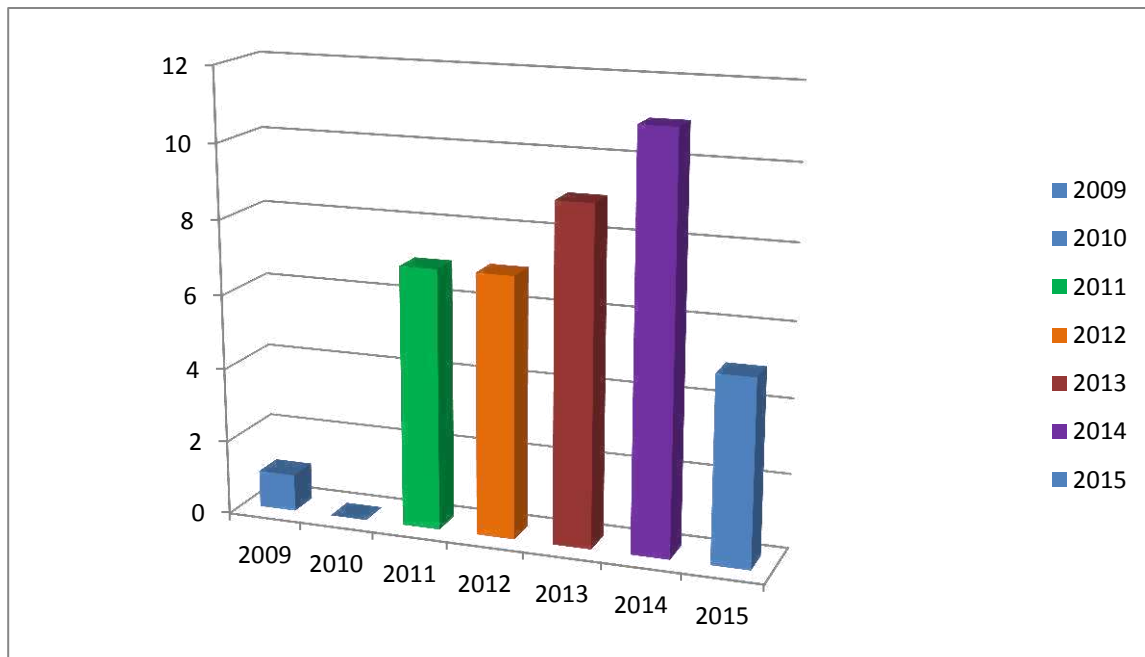
Slika 5: Raspodjela bolesnika na kontinuiranoj veno - venskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF) s obzirom na dob u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.

#### **4.2.Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika**

Razlozi boravka bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika su različiti. Uglavnom je u podlozi koronarna bolest srca koja predstavlja „dobru“ podlogu za razvoj brojnih komplikacija (slika 6). Neke od navedenih dijagnoza zahtijevale su hitno liječenje (uglavnom je to bilo hitno operacijsko liječenje). U ovom uzorku od 141 bolesnika pronašla sam da je 40 intervencija bilo označeno kao hitnoća. Najviše takvih hitnih intervencija bilo je u 2014. godini (slika 7).



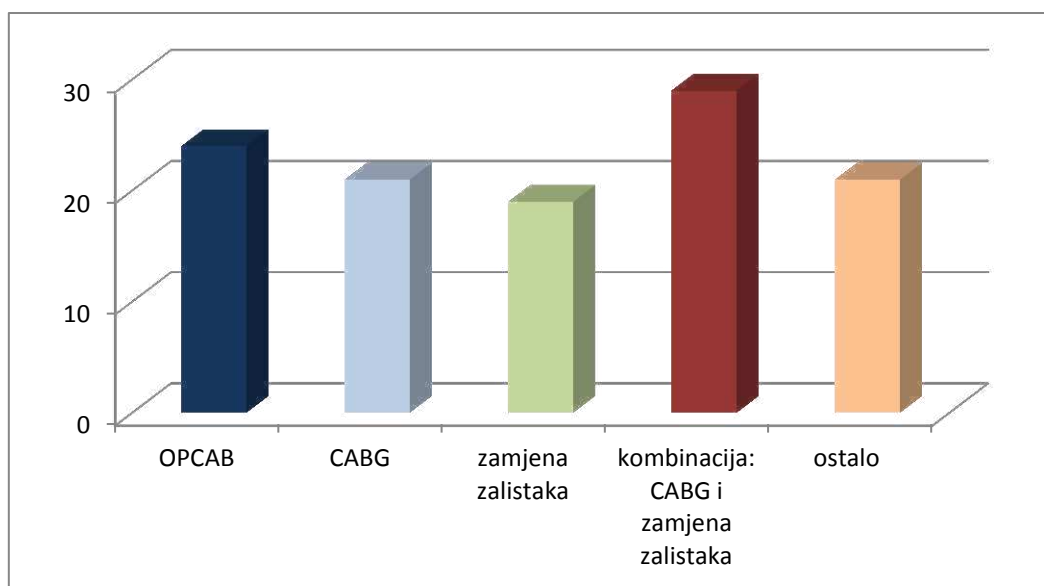
Slika 6: Razlozi boravka bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split, koji su liječeni kontinuiranom veno - venskom hemodijafiltracijom (CVVHDF) u periodu od 2009. do 2015. godine.



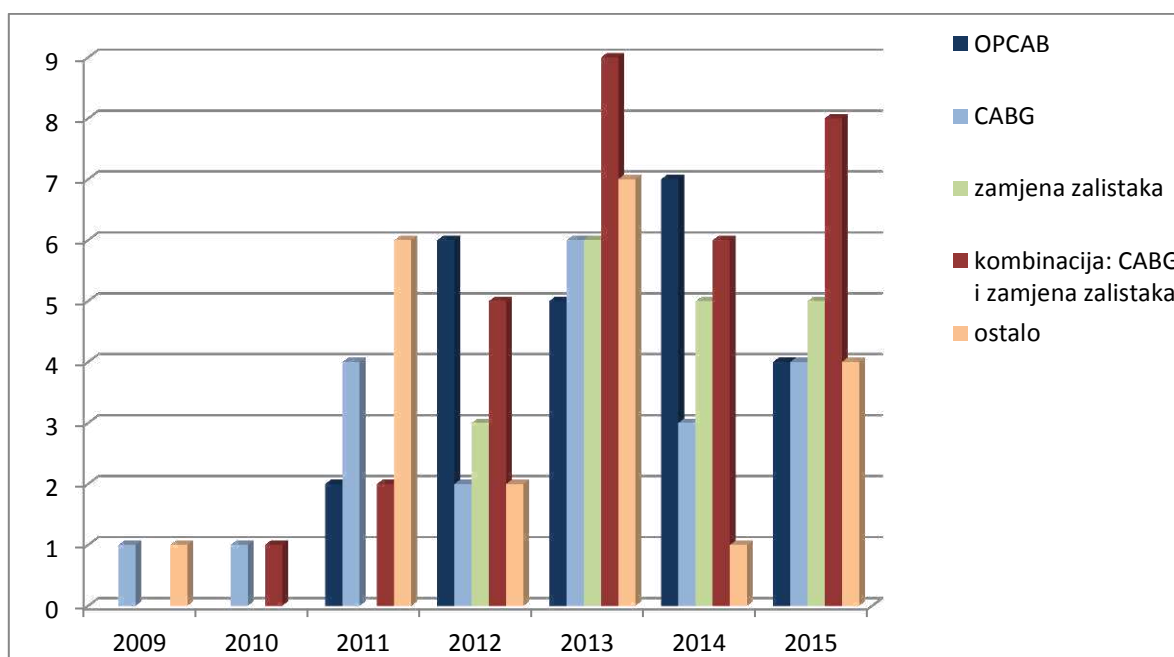
Slika 7: Potreba za hitnom intervencijom kod bolesnika na kontinuiranoj veno - venskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.

Najčešće izvođene kardiokirurške operacije su kombinirana operacija CABG (aortokoronarno premoštenje) i zamjena zalistaka (25%), a druga česta operacija je OPCAB (aortokoronarno premoštenje bez upotrebe vantjelesnog krvotoka) (21%) (slika 8). Slika 9 prikazuje zastupljenost pojedinih operacija po godinama u vremenskom rasponu od siječnja 2009. do kraja 2015. godine.



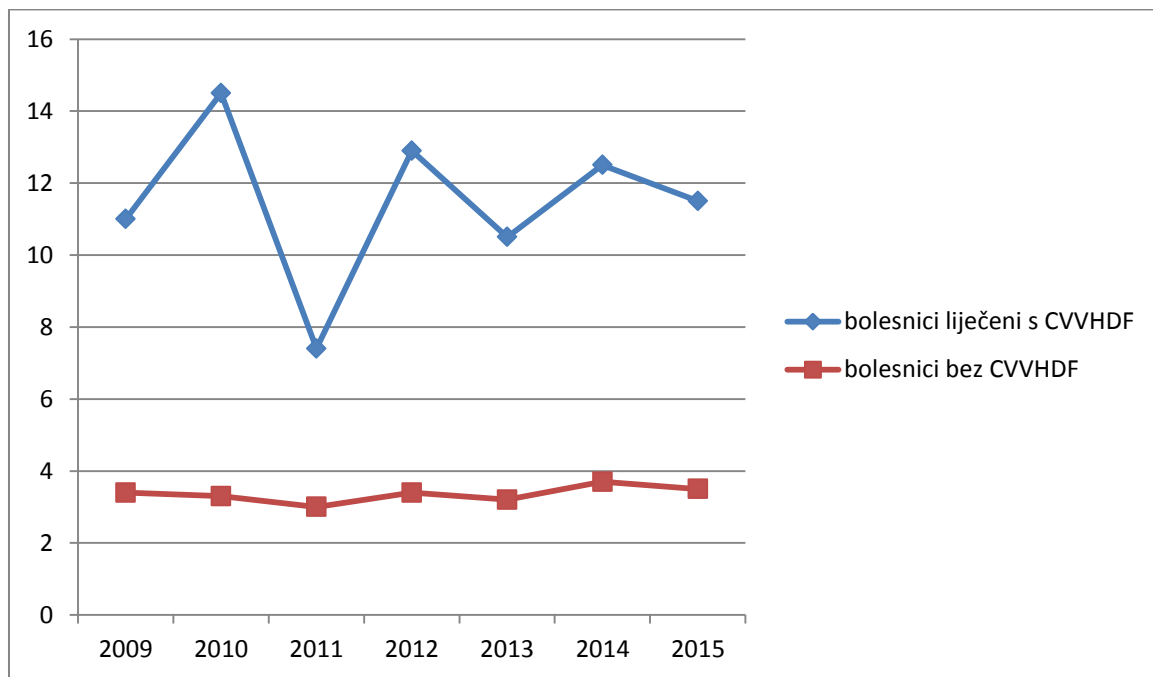


Slika 8: Vrsta operacija kod bolesnika na kontinuiranoj veno - venskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.



Slika 9: Vrste operacija kod bolesnika na kontinuiranoj veno - venskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF) po godinama u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.

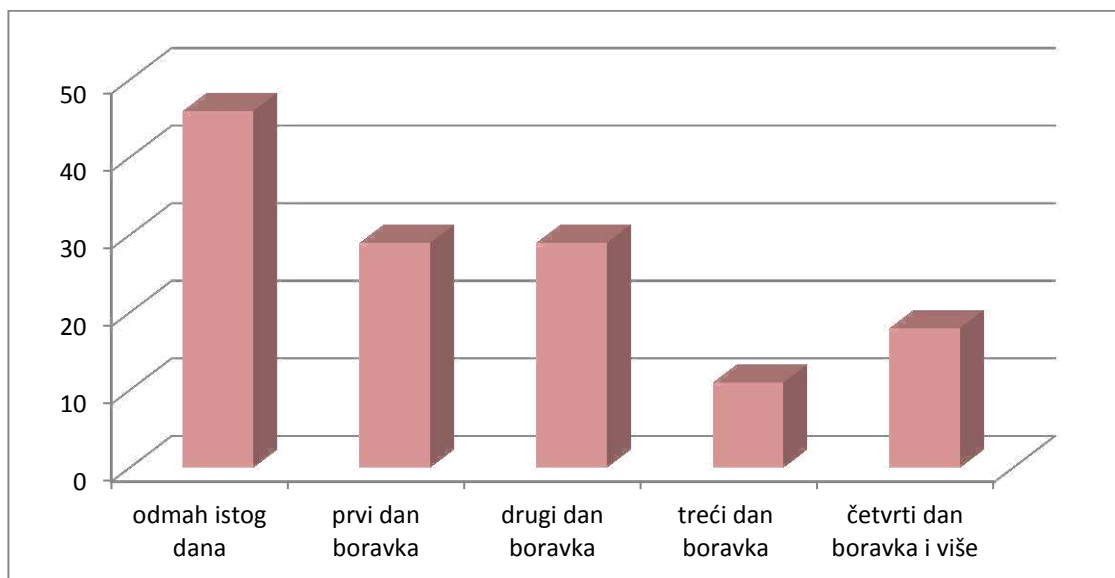
U ovom istraživanju pronađeno je da bolesnici koji su liječeni kontinuiranom veno - venskom hemodijafiltracijom prosječno borave u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika 11,5 dana po bolesniku, a prosječna duljina boravka bolesnika koji se ne liječe metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije je značajno manja i iznosi 3,35 dana po bolesniku (što je za više od 3 puta kraći boravak). Slika 10 prikazuje prosječnu duljinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika po godinama u razdoblju od 2009. do 2015. godine uspoređujući bolesnike liječene sa CVVHDF i ostale bolesnike koji nisu liječeni ovom metodom bubrežnog nadomjesnog liječenja.



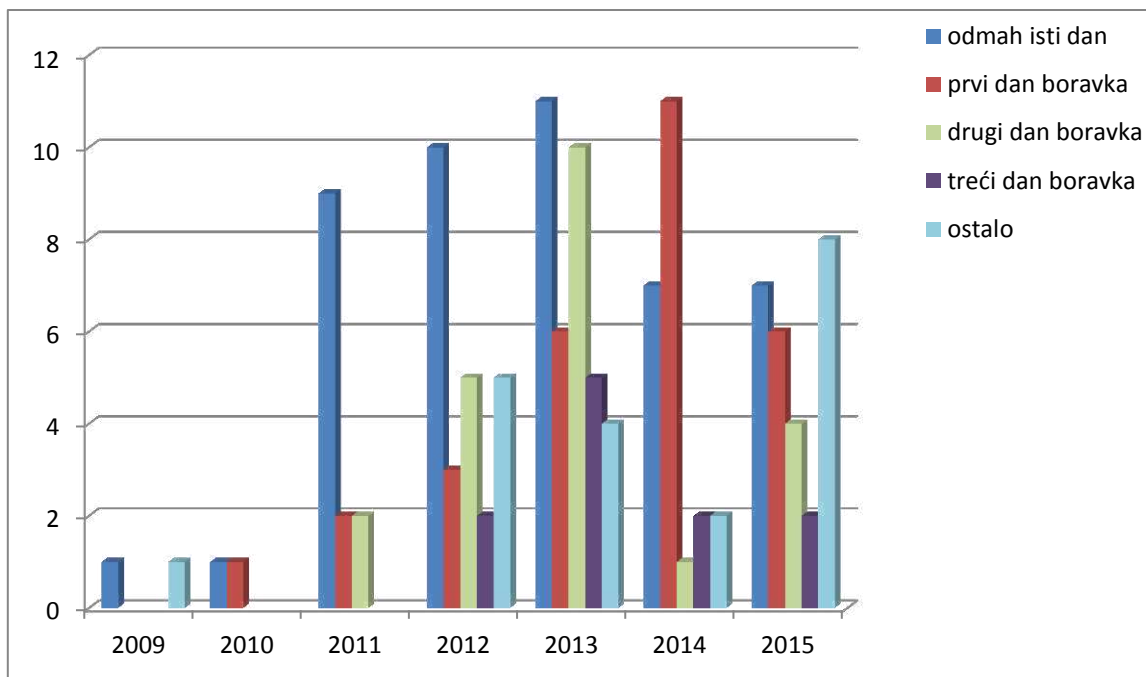
Slika 10: Prosječna dužina boravka bolesnika na kontinuiranoj veno - venskoj hemodijafiltraciji (CVVHDF) i bolesnika koji nisu liječeni ovom metodom bubrežnog nadomjesnog liječenja u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.

### 4.3. Vrijeme uključenja na CVVHDF

Vrijeme uključenja bolesnika na ovu metodu bubrežnog nadomjesnog liječenja je vrlo varijabilno i ovisi o brojnim faktorima od kojih su najvažniji bolesnikovo trenutno stanje, opći dojam i laboratorijske vrijednosti. U ovom istraživanju pronađeno je da se kod 46 bolesnika (35%) odmah isti dan po prijemu kreće s liječenjem metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije, a kod 29 bolesnika (22%) tek prvi, odnosno drugi dan boravka u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika (slika 11). Slika 12 prikazuje odnose vremena uključivanja na CVVHDF po godinama od 2009. do 2015. Kao što je vidljivo, u 2014. godini se najčešće s CVVHDF metodom bubrežnog nadomjesnog liječenja započinje prvi dan boravka, dok se u svim drugim godinama najčešće započinje odmah po prijemu.



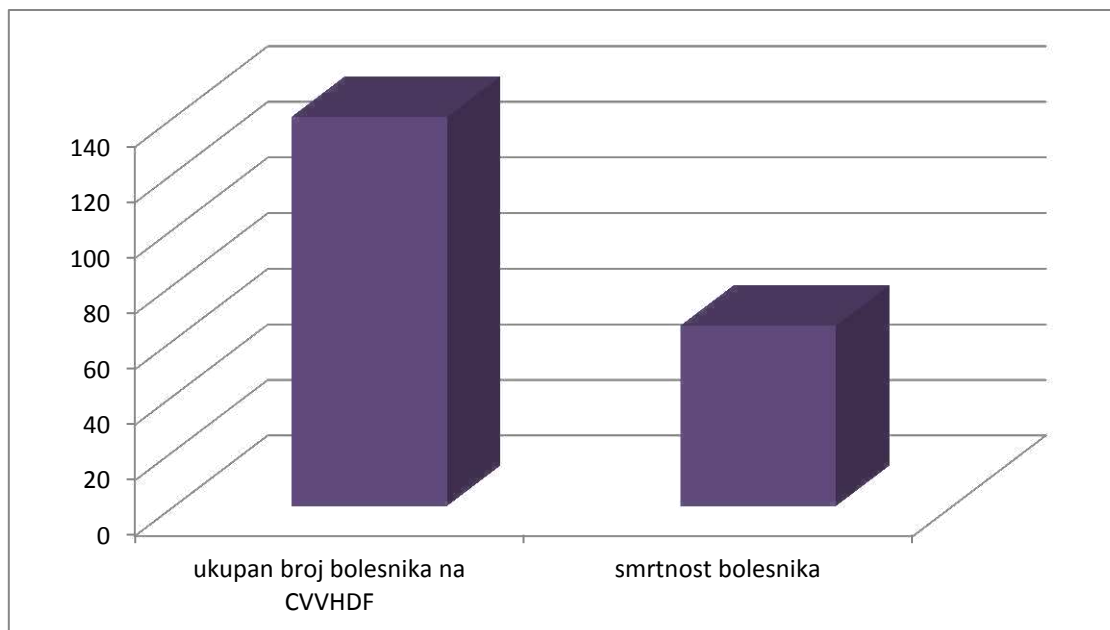
Slika 11: Vrijeme uključenja bolesnika na kontinuiranu veno - vensku hemodijafiltraciju (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u periodu od 2009. do 2015. godine.



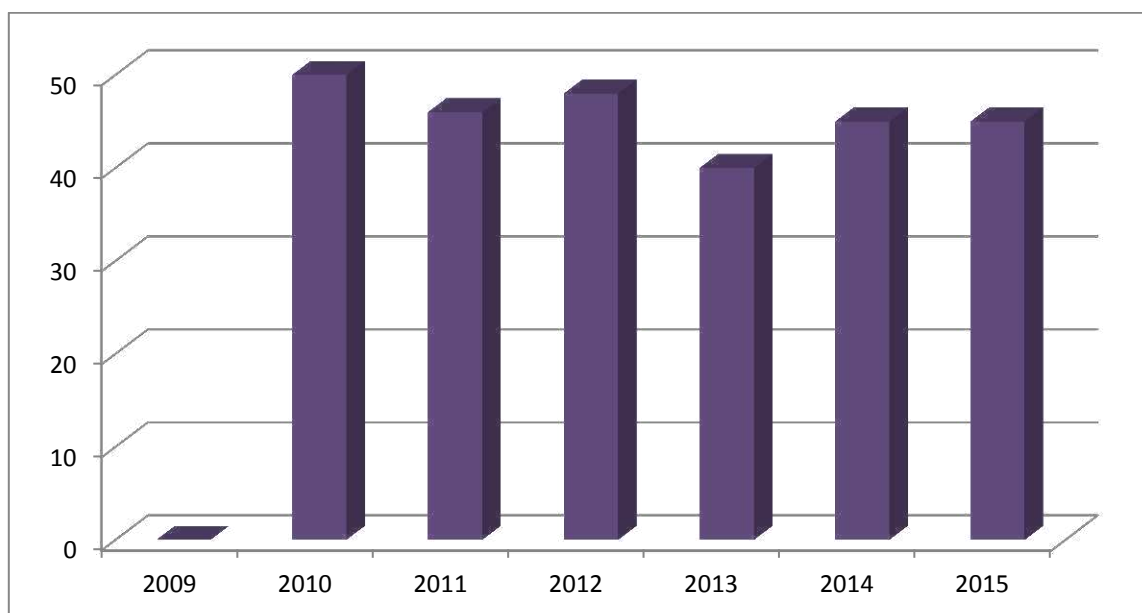
Slika 12: Vrijeme uključenja bolesnika na kontinuiranu veno - vensku hemodijafiltraciju (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split po godinama u razdoblju od 2009. do 2015. godine.

#### 4.4. Smrtni ishodi bolesnika koji su liječeni sa CVVHDF

Naposlijetku je prikazan odnos upotrebe bubrežnog nadomjesnog liječenja - CVVHDF i smrtnosti bolesnika koji su liječeni tom metodom. Od ukupnog broja bolesnika liječenih upotrebom bubrežnog nadomjesnog liječenja (141) njih 65 (ili 46%) je imalo smrtni ishod u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika (slika 13). Slika 14 prikazuje odnos smrtnosti bolesnika koji su liječeni metodom CVVHDF u jedinici kardio JIL-a u postocima po pojedinim godinama u vremenskom razdoblju od 2009. do 2015. godine.



Slika 13: Prikaz odnosa ukupnog broja bolesnika liječenih metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije (CVVHDF) i smrtnosti tih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u razdoblju od 2009. do 2015. godine.



Slika 14: Prikaz (u postocima) smrtnosti bolesnika liječenih metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije (CVVHDF) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u razdoblju od 2009. do 2015. godine.

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju koje je pratilo liječenje bolesnika (n=2582) u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika KBC Split tijekom 6 godina, njih 141 odnosno 5,46% je liječeno kontinuiranom veno - venskom hemodijafiltracijom kao metodom bubrežnog nadomjesnog liječenja. Najveća incidencija upotrebe CVVHDF-a bila je u 2013. godini i iznosila je 9,7%. Bolesnici su u 63% slučajeva bili muškarci (njih 89), a po dobi uglavnom prevladavaju osobe starije životne dobi. Najčešća dijagnoza koja je ujedno bila i razlog boravka u jedinici kardio JIL-a bila je koronarna bolest srca. Međutim najveći broj bolesnika koji je završio na CVVHDF imao je kombinirani zahvat (aortokoronarna premosnica i zamjena zalistaka). Hitnu kardiokiruršku operaciju, a potom bubrežno nadomjesno liječenje imalo je 40 bolesnika (28%). Prosječno vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja bolesnika koji su se liječili metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije bilo je 11,5 dana po bolesniku, dok je za ostale bolesnike, tj. one koji nisu liječeni sa CVVHDF, prosječno vrijeme boravka iznosilo 3,35 dana po bolesniku. Analizirano je još i vrijeme uključivanja bolesnika na CVVHDF i to je uglavnom odmah po dolasku (u 35% slučajeva) ili tijekom prvog, odnosno drugog dana boravka (u 22% slučajeva). Za sve bolesnike i sve godine analizirana je i stopa smrtnosti koja iznosi visokih 46%.

Kao što je vidljivo i iz ovoga istraživanja i iz literature, akutno bubrežno zatajenje predstavlja veliki problem u jedinicama intenzivne njege, osobito kod kardiokirurških bolesnika (3). Nekoliko je razloga za to, ali kao najvažniji treba izdvojiti činjenicu da se često javlja kao komplikacija osnovne bolesti ili kao komplikacija kirurškog zahvata (4). Da bi se utjecalo na stopu pobola i smrtnosti potrebno je na vrijeme prepoznati ovo stanje te krenuti s potrebnim liječenjem. Prednost se daje metodama kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja. Jedna od njih je i CVVHDF ili kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija, čijom analizom se bavilo i ovo istraživanje.

Prvi put kontinuirana veno - venska hemodijafiltracija (CVVHDF) u KBC Split u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika upotrijebljena je u studenom 2009. godine, a ovom metodom liječeno je sveukupno 5,46% bolesnika ili svaki 24. bolesnik. Gallagher i suradnici u svom istraživanju navode da je broj bolesnika ovisnih o bubrežnom nadomjesnom liječenju 5,4% tako da se ovo istraživanje slaže s navedenim postotkom (75). S obzirom na spol bolesnika, u postupku liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom prevladavaju bolesnici muškog spola (63%), a to su ujedno i bolesnici koji prevladavaju u kardiokirurgiji. Istraživanje je pokazalo da se kod bolesnika starije životne dobi češće javlja bubrežno zatajenje te se oni češće i liječe ovim metodama, a s navedenim rezultatima slaže se

i istraživanje Schmitta i suradnika (76). Uglavnom su to bolesnici kod kojih istovremeno postoji više bolesti koje negativno utječu jedna na drugu, a samim time i na oporavak organizma. Starenjem se također mijenja ljudska fiziologija i patofiziologija te organizam više nije u mogućnosti kompenzacijskim sustavima održavati normalne vrijednosti, stoga ponekad čak i minimalna odstupanja dovode do značajnih promjena.

Veliki zdravstveni ali i društveni problem predstavljaju bolesti kardiovaskularnog sustava. To su bolesti koji imaju najveću incidenciju, ali i najveću smrtnost. Mnogo je faktora koji utječu na razvoj kardiovaskularnih bolesti, od genetike i obiteljskog nasljeđa, do životnog stila i prehrambenih navika, ali i raznih bolesti (ateroskleroza, dijabetes, hipertenzija...) koje mogu kao komplikacija dovesti da razvoja bolesti kardiovaskularnog sustava (zapravo to predstavlja njihov patofiziološki put razvoja) (36). Istraživanje iz Japana autora Iwagamija navodi da su bolesti kardiovaskularnog sustava najčešće praćene upotrebom metoda kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja (77). I u ovom istraživanju, koje je provedeno samo u jedinici kardio JIL-a, bolest koronarnih arterija imala je veliku incidenciju. Ona je često u podlozi i drugih oboljenja koja se javljaju (poput infarkta miokarda). Osim koronarnih arterija, promjenama su podložni i zalisci pa zato nije neuobičajeno da se razvije ili stenoza ili insuficijencija zalistaka što pak zahtjeva operaciju i zamjenu zalistaka. Kes i suradnici u svom istraživanju su također dobili slične rezultate vezane za indikacije za upotrebu kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja (78). U istraživanju je pokazano da je CABG u kombinaciji sa zamjenom zalistaka najčešća operacija koja se izvodila. Također, valja uraditi i osvrt na dijagnoze koje su označene kao sepsa, MODS i šok. Sepsa je uglavnom u podlozi višeorganskog zatajenja (MODS) i literatura opisuje „međustadije“ u razvoju vešeorganskog zatajenja: sustavni upalni odgovor (SIRS) -> sepsa -> teška sepsa -> septički šok pa zatim višeorgansko zatajenje (MODS). U praksi je teško točno odrediti u kojem trenutku je nastao pojedini stadij i zato ih je ponekad jako teško razgraničiti (79). Što se tiče samog šoka, etiološki postoji četiri vrste šoka: hipovolemički, kardiogeni, distributivni i neurogeni (80). Zato je dijagnoza „šok“ jako široka i obuhvaća vrlo različite mehanizme nastanka i razvoja.

Operacijsko liječenje može biti hitno ili elektivno. Elektivno operacijsko liječenje u usporedbi sa hitnim liječenjem ima značajno nižu stopu pobola i smrtnosti (81). Hitno liječenje se može podijeliti na urgentno i emergentno. Urgentni zahvat jest onaj u kojem treba operirati bolesnika unutar 24 sata od prijema, dok kod emergentnog zahvata svako odgađanje operacije znači smrtni ishod (82). Primjer emergentnog zahvata je disekcija aorte, koja se u



ovom uzorku od 141 bolesnika razvila kod 9 bolesnika. Na uzorku od 141 bolesnika pronašla sam da je 40 bolesnika imalo neku vrstu hitne intervencije uz napomenu da je moguće da je taj broj i veći i da nisam točno procijenila stanje hitnoće.

Duljina boravka bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja ponekad je mjerilo težine bolesti, posebno kod onih kojima se stanje stabilizira i popravi. Ovo istraživanje je pokazalo da je prosječna duljina boravka u jedinici kardio JIL-a bolesnika koji su liječeni metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije bila 11,5 dana, a najduže je boravio jedan bolesnik koji se liječio 55 dana. Taj podatak se ne slaže s prosječnom duljinom boravka ostalih bolesnika u jedinici kardio JIL-a (koji iznosi oko 3,35 dana). Hunter u istraživanju iz 2014. godine također navodi da je prosječna duljina boravka u jedinicama intenzivne njege 3,3 dana po bolesniku (83), tako da je zanimljiv podatak da bolesnici koji su liječeni metodama kontinuiranog bubrežnog nadmjesnog liječenja borave za više od 3 puta duže u jedinicama intenzivne njege i to predstavlja zanimljivu temu za daljnja istraživanja kako bi se razjasnio uzrok svega toga.

Ricci i suradnici navode da je još potrebno raditi na usavršavanju indikacija, ali i vremena početka liječenja bolesnika ovim metodama, no prednost se daje što ranijem početku liječenja (45). U ovom istraživanju dobili smo podatke o uključenju bolesnika na kontinuirano nadmjesno bubrežno liječenje. Pronađen je podatak da se bolesnici uključuju na CVVHDF odmah po dolasku ili tijekom prvog odnosno drugog dana boravka. Lugones i suradnici su u svom istraživanju iz 2004. godine došli do rezultata da se s metodama kontinuiranog bubrežnog nadmjesnog liječenja kreće oko petog dana i da je upotreba ovih metoda prosječno oko 9 dana, sa stopom smrtnosti od 43,5% (84). No u zadnje vrijeme se ipak preferira upotreba metoda kontinuiranog bubrežnog liječenja što ranije tijekom liječenja, kao što navode Ricci i suradnici u svom istraživanju (51).

Usprkos uspješnom nadomještanju bubrežne funkcije, smrtnost u akutnom zatajenju bubrega iznosi od 50% do 80% što značajno ovisi i o samom uzroku. Smrtnost značajno raste ukoliko je riječ o starijim osobama ili bolesnicima koji imaju kronično bubrežno zatajenje, srčano zatajenje, sepsu, a posebno ako je akutno bubrežno zatajenje udruženo sa zatajenjima drugih vitalnih organa (81). Stopa smrtnosti u promatranom uzorku bolesnika koji su liječeni metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije je 46% dok su Gallagher i suradnici dobili čak i veću stopu smrtnosti bolesnika koja iznosi 62,3% (75).

Istraživanje je retrospektivnog karaktera sa jednostavnim prikazom nekih od najvažnijih stvari vezanih za liječenje kontinuiranom veno - venskom hemodijafiltracijom. Veću vrijednost i važnost imalo bi kada bi bilo prospektivnog karaktera sa usporedbama različitih modaliteta bubrežnog nadomjesnog liječenja, različitih uzoraka bolesnika sa sličnim dijagnozama, ali i različitih dijelova jedinice intenzivnog liječenja. Svakako je zanimljiv podatak o prosječnom vremenu boravka bolesnika liječenih metodom kontinuirane veno - venske hemodijafiltracije u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika u usporedbi sa ostalim bolesnicima i čini se kao dobra podloga za daljnja istraživanja.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Akutno bubrežno zatajenje često je u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito nakon kardiokirurških operacija.
2. Akutno bubrežno zatajenje zahtijeva aktivan pristup, te je bitno na vrijeme uočiti bolesnike sa povećanim rizikom za razvoj bubrežnog zatajenja i što ranije krenuti sa liječenjem kako bi utjecali na pobol i smrtnost takvih bolesnika.
3. U jedinicama intenzivnog liječenja prednost se daje metodama kontinuiranog bubrežnog liječenja i njihova upotreba je oko 5 % godišnje.
4. Najčešća podskupina bolesnika koja je podvrgnuta operacijskom liječenju bila je ona s kombiniranim zahvatom (aortokoronarno premoštenje + zamjena zalistka ili zalistaka).
5. Hitni kardiokirurški bolesnici imaju visoku incidenciju akutnog bubrežnog zatajenja koje zahtjeva upotrebu bubrežnog nadomjesnog liječenja.
6. Akutno bubrežno zatajenje i potreba za metodama kontinuiranog bubrežnog liječenja značajno produljuju liječenje u kardiokirurškim jedinicama intenzivnog liječenja.
7. Preživljenje bolesnika, unatoč napretku skrbi i aktivnom pristupu liječenja, nije visoko i na njega utječu brojni faktori poput: dobi, pratećih bolesti, težine operacijskog zahvata i sl.
8. Potrebno je nastaviti daljnja istraživanja na ovom području kako bi se dodatno usavršila tehnika bubrežnog nadomjesnog liječenja.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Ivančević Ž. Zatajenje bubrega. U: Ivančević Ž. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2 hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2010.str.605-13.
2. Bellomo R, Ronco C. Renal Failure and Support. U: Papadakos PJ, Szalados JE. Critical Care: The Requisites in Anesthesiology. English: Elsevier; 2005.p307-16.
3. Ostermann M. Diagnosis of acute kidney injury: Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria and beyond. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:581-7.
4. Cohen SD, Kimmel PL. Long-term sequelae of acute kidney injury in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:623-8.
5. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1135-42.
6. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1143-50.
7. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72:208-12.
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-8.
9. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:2051-8.
10. Ostermann ME, Chang RW. Riyadh ICU Program Users Group. Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med.* 2005;31:250-6.
11. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care.* 2005;9:700- 9.
12. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:531-7.
13. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101:3765-77.
14. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004;114:5-14.

15. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, et al. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1127-34.
16. Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, et al. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann Thorac Surg* 2004;77:761-6.
17. Silver SA, Wald R. Improving outcomes of acute kidney injury survivors. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:500-5.
18. Sabljarić Matovinović M, Kuzmanić D. Bubrezi i mokraćni sustav. U: Vrhovac B, i sur. *Interna medicina*. 4 izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.str.1082-97.
19. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006;333:420.
20. Druml W. Systemic consequences of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:613-9.
21. Awad AS, Okusa MD. Distant organ injury following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:28-9.
22. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81:942-8.
23. Ologunde R, Zhao H, Lu K, Ma D. Organ cross talk and remote organ damage following acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2337-45.
24. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1301-11.
25. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD; ADQI 10 workgroup. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014;85:513-21.
26. Legrand M, Gayat E. Novelty in biomarkers for the management of circulatory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:410-6.
27. Hoste EA, De Corte W. Implementing the Kidney Disease: Improving Global Outcomes/acute kidney injury guidelines in ICU patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:544-53.
28. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75:251-7.

29. Ives HE. Diuretici. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljnjja i klinička farmakologija. 11 izdanje. Zagreb. Medicinska naklada; 2011.str.251-70.
30. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1292-8.
31. Hsu CY. Linking the population epidemiology of acute renal failure, chronic kidney disease and endstage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:221-6.
32. Acute Dialysis Quality Initiative [Internet]. 2016. Dostupno na: <http://www.adqi.org>
33. Acute Kidney Injury Network. [Internet]. 2016. Dostupno na: <http://www.akinet.org>
34. KDIGO – Acute Kidney Injury. [Internet]. 2016. Dostupno na: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>
35. Medscape [Internet]. 2016. Dostupno na: <http://www.medscape.com/medicalstudents>
36. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:854-63.
37. Kilo J, Margreiter JE, Ruttman E, Laufer G, Bonatti JO. Slightly elevated serum creatinine predicts renal failure requiring hemofiltration after cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2005;8:34-8.
38. De Moreas Lobo EM, Burdmann EA, Abdulkader RC. Renal function changes after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Renal Failure* 2000;22:487-97.
39. Doddakula K, Al-Sarraf N, Gately K, Hughes A, Tolan M, Young V, et al. Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:314-8.
40. Zhu J, Yin R, Shao H, Dong G, Luo L, Jing H. N-acetylcysteine to ameliorate acute renal injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:696-703.
41. Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Mueller M, Daebritz S, Lamm P, et al. Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:333-41.
42. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:50-9.
43. van Bommel EF. Renal replacement therapy for acute renal failure on the intensive care unit: coming of age? *Neth J Med* 2003;61:239-48.



44. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:67–72.
45. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Sakura N, Paganini EP. Isolation of “myocardial depressant factor(s)” from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996;42:911-5.
46. Ricci Z, Ronco C. Timing, dose and mode of dialysis in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:556-61.
47. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70.
48. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008;299:793-805.
49. Petrović D, Tirmenštajn-Janković B, Živanović M, Nikolić A, Poskurica M. Acute peritoneal dialysis: advantages and disadvantages in the treatment of patients with acute kidney injury. *Timočki Medicinski Glasnik*. 2012;37:34-41.
50. Glassford NJ, Bellomo R. Acute kidney injury: how can we facilitate recovery? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:562-8.
51. Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy in the critically ill: getting it right. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:607-12.
52. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009;13:317-25.
53. Joannidis M, Forni LG. Clinical Review: Timing of renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15:223-12.
54. John S, Eckardt KU. Renal Replacement Strategies in the ICU. *Chest* 2007;132:1379-88.
55. Nakada TA, Oda S, Matsuda K, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, et al. Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med* 2008;14:257-63.
56. Davenport A. Dialytic Treatment for Septic Patients with Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:218-24.
57. Kawanishi H. Terminology and Classification of Blood Purification in Critical Care in Japan. Indications for Blood Purifications in Critical Care. In: *Acute Blood*

- Purification. Suzuki H, Hirisawa H (eds). *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2010;166:11-20.
58. Hirasawa H. Indications for Blood Purification in Critical Care. *Contrib Nephrol.* 2010;166:21-30.
59. Premužić V, Tomašević B, Eržen G, Makar K, Brunetta-Gavranić B, Francetić I, i dr. Primjena trajnih i privremenih centralnih venskih katetera za hemodijalizu. *Acta Med Croatica.* 2014;68:167-74.
60. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48:S1.
61. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Prospective follow-up of a novel design haemodialysis catheter; lower infection rates and improved survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:977-83.
62. Goel S, Saran R, Nolph KD. Indications, contraindications and complications of peritoneal dialysis in the critically ill. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Critical care nephrology.* Dordrecht7 Kluwer Academic Publishers; 1998.p.1373–81.
63. Pannu N, Gibney R. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1:141-50.
64. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3, Art. No. CD003773.
65. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:987–97.
66. O'Reilly P, Tolwani A. Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin.* 2005;21:367-78.
67. Favre H, Martin PY, Stoermann C. Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. *Semin Dial.* 1996;9:112-18.
68. Lanckohr C, Hahnenkamp K, Boschin M. Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: do we really know the details? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26:428-37.
69. Rewa O, Mottes T, Bagshaw SM. Quality measures for acute kidney injury and continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:490-9.

70. Sutlić Ž. Kardiokirurgija. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb. Naklada Ljevak; 2007.str.777-85.
71. NIH – National Heart, Lung and Blood Institute [Internet]. 2016. Dostupno na: <http://www.nhlbi.nih.gov/>
72. MedicineNet.com [Internet]. 2016. Dostupno na : <http://www.medicinenet.com/script/main/hp.asp>
73. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003;76:37-40.
74. EUROscore 2 [Internet] 2016. Dostupno na: <http://www.euroscore.org/calc.html>
75. Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, et al.; POST-RENAL Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11
76. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:262-71.
77. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:988-95.
78. Kes P, Ljutić D, Basić-Jukić N, Brunetta B. Indications for continuous renal function replacement therapy. *Acta Med Croatica*. 2003;57:71-5.
79. Mataloun SE, Machado FR, Senna AP, Guimarães HP, Amaral JL. Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:1339-47.
80. Kovač Z. Krvotočni urušaj. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija. Knjiga prva. Zagreb. Medicinska naklada; 2011.str.605-19.
81. Della Rocca G, Lugano M. Renal Function and IC. *Signa Vitae*. 2007;2:11-18.
82. Šoša T. Kirurg-Bolesnik-Bolest. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb. Naklada Ljevak; 2007.str.3-6.
83. Hunter A, Johnson L, Coustasse A. Reduction of intensive care unit length of stay: the case of early mobilization. *Health Care Manag (Frederick)*. 2014;33:128-35.

84. Lugones F, Chiotti G, Carrier M, Parent D, Thibodeau J, Ducharme B, et al. Continuous renal replacement therapy after cardiac surgery. Review of 85 cases. *Blood Purif.* 2004;22:249-55.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je odrediti demografske i kliničke karakteristike bolesnika liječenih kontinuiranom veno - venskom hemodijalfiltracijom (CVVHDF), kao i incidenciju upotrebe CVVHDF u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u razdoblju od siječnja 2009. do kraja 2015. godine.

**Ispitanici i metode:** Retrospektivno su pregledani protokoli liječenja te povijesti bolesti u jedinici intenzivnog liječenja kardiokirurških bolesnika (n=2582) u periodu od siječnja 2009. do kraja 2015. godine u KBC Split. U istraživanje je uključeno 141 bolesnik koji se liječio metodom bubrežnog nadmojesnog liječenja - kontinuirana veno - venska hemodijalfiltracija (CVVHDF). Prvi put ova metoda bubrežnog nadmojesnog liječenja upotrijebljena je u studenom 2009. godini. Analizirani su: dob, spol, osnovna dijagnoza bolesti, hitnoća liječenja, duljina boravka u jedinici kardio JIL-a, dan uključivanja na kontinuiranu veno - vensku hemodijalfiltraciju (CVVHDF) te postojanje smrtnog ishoda za sve bolesnike u promatranom vremenskom periodu.

**Rezultati:** Od ukupnog broja bolesnika (n=2582) njih 141 odnosno 5,46 % je liječeno s kontinuiranom veno - venskom hemodijalfiltracijom kao metodom bubrežnog nadmojesnog liječenja. Najveća incidencija upotrebe CVVHDF-a bila je u 2013. godini i iznosila je 9,7%. Bolesnici su u 63% slučajeva bili muškarci (njih 89), a po dobi uglavnom prevladavaju osobe starije životne dobi, koja po definiciji Svjetske zdravstvene organizacije obuhvaća raspon godina od 60 do 75. godine. Najčešće dijagnoza koja je bila razlogom boravka u jedinici kardio JIL-a jest koronarna bolest srca. Što se tiče samog operacijskog liječenja - najčešće je izvođena kombinacija CABG operacije i zamjene zalistaka, a 40 bolesnika je imalo hitnu operaciju. Prosječno vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja bolesnika koji su se liječili metodom kontinuirane veno - venske hemodijalfiltracije iznosi 11,5 dana po bolesniku, dok je za ostale bolesnike, tj. one koji nisu liječeni sa CVVHDF prosječno vrijeme boravka bilo 3,35 dana po bolesniku. Analizirano je još i vrijeme uključivanja bolesnika na CVVHDF - i to je uglavnom odmah po dolasku (35 %) ili tijekom prvog dana boravka (22 %) odnosno drugog dana boravka (22 %). Za sve bolesnike i sve godine analizirana je i stopa smrtnosti koja iznosi visokih 46%.

**Zaključci:** Akutno bubrežno zatajenje često je u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito nakon kardiokirurških operacija. Zahtjeva aktivan pristup, te je bitno na vrijeme uočiti bolesnike sa povećanim rizikom za razvoj bubrežnog zatajenja te što ranije krenuti sa

liječenjem kako bi utjecali na pobol i smrtnost takvih bolesnika. U jedinicama intenzivnog liječenja prednost se daje metodama kontinuiranog bubrežnog liječenja, te se njihova upotreba kreće oko 5% godišnje. Preživljenje bolesnika unatoč napretku skrbi i aktivnom pristupu liječenja nije visoko, te na njega utječu brojna stanja kako što su dob, prateće bolesti te težina operacijskog zahvata. Stoga je potrebno je nastaviti daljnja istraživanja na ovom području kako bi se dodatno usavršila tehnika bubrežnog nadomjesnog liječenja.

## **9. SUMMARY**



**Diploma Thesis Title:** The usage of Renal Replacement Therapy in cardiac patients - retrospective study

**Objectives:** The main objective of this research is to define demographic and clinical characteristics of the patients treated by the Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF) as well as the incidence of the usage of CVVHDF at the cardiac surgery in the Intensive Care Unit Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care of the University Hospital Split from January 2009 till the end of 2015.

**Patients and methods:** Protocols of the treatments at the Intensive Care Unit of the cardiac surgery patients in the Clinical Hospital Centre Split and case - histories were examined retrospectively (n=2582) considering the period between January 2009 and the end of the 2015. One hundred forty one patients treated with the Renal Replacement Therapy - Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF) were included in this research. This method of Renal Replacement Therapy was first used in November 2009. In this research the following variables were examined: age, gender, main disease diagnosis, urgency of the medical treatment, length of the stay at the intensive care unit, the time to the beginning of CVVHDF as well as the mortality rate for all the patients in the previously mentioned time period.

**Results:** From the total number of the patients (n=2582), 141 of them (5,46%) were treated by the Continuous Venovenous Hemodiafiltration as a Renal Replacement Therapy method. The highest incidence of the CVVHDF usage was in 2013 (9,7%). 63% of the patients were male (89 of them). Considering the patients' age, it can be concluded that elder patients mostly dominate. Elder people, following the definition of the World Health Organization, include people from 60 to 75 years old. The diagnosis, which appeared the most often and which was the main reason for the stays at the intensive care unit, was the Coronary Arteries Disease. Considering operation treatment itself, the most often used operation was the combination of the CABG operation and valve replacement and just 40 patients had emergency operations. The average length of stay of the patients treated by the CVVHDF method in the Intensive Care Unit was 11,5 days per patient. For the rest of the patients, who were not treated by the CVVHDF method, the average length of stay was 3,35 days per patient. The time to initiation of the CVVHDF was also examined. It was mostly immediately after admission (35%) or during the first or the second day of the stay in ICU (22%). The mortality rate was also examined for all the patients in mentioned time period and it was 46%.

**Conclusions:** Acute renal failure is a frequent condition in the Intensive Care Units, especially after cardiac surgery operations. It demands active access and it is very important to notice on time patients who are under the increased risk for the Renal Failure occurrence and to start with the treatment as soon as possible in order to affect lingering illness and reduce mortality rate. In the intensive care units, the priority is given to the Continuous Renal Replacement Therapies whose usage is 5% annual. The rate of the patients' survival, contrary to the medical care improvement and active approach treatment, is not very high. There are a lot of factors that affect this rate of survival, such as: age, other illnesses and surgery severity. Due to that, it is important to continue researching this area in order to improve Renal Replacement Therapy technique.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

IME I PREZIME: Ivana Marelja

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 21. studenog 1991. Livno, Bosna i Hercegovina

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Dobro bb, 80101 Livno, Bosna i Hercegovina

TELEFON: +385957231022

E-ADRESA: ivana.marelja99@gmail.com

**Obrazovanje:**

1998. - 2006. - Osnovna škola „Fra Lovro Karaula“, Livno

2006. - 2010. - Opća gimnazija, Livno

2010. - 2016. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**Objavljeni znanstveni radovi:**

Filipović N., Ferhatović L., Marelja I., Puljak L., Grković I.; Increased vitamin D receptor expression in dorsal root ganglia neurons of diabetic rats. *Neurosci Lett.* 2013 Aug 9;549:140-5.

Jelicic Kadic A., Fidahic M., Vujcic M., Saric F., Propadalo I., Marelja I., Dosenovic S., Puljak L.; Cochrane plain language summaries are highly heterogeneous with low adherence to the standards. *BMC Med Res Methodol.* 2016 May 23;16(1):61.

**Aktivnosti:**

2011. - 2012. - demonstrator na katedri za anatomiju

2011. - 2014. - demonstrator na katedri za medicinsku biologiju

2012. - 2015. - demonstrator na katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

2012. - 2014. - volonter u udruzi Studenti za studente (S4S)

2012. - 2016. - volonter na Festivalu znanosti

2014. - 2016. - lokalni dužnosnik za spolno i reproduktivno zdravlje u udruzi studenata medicine - CroMISC

2014. - 2016. - volonter u udruzi roditelja djece s poteškoćama u razvoju „Koraci“ Livno

2015. - 2016. - organizator i voditelj projekta „Znanstveni kutak“

**Znanja i vještine:**

Razvijene komunikacijske vještine zahvaljujući pohađanju brojnih seminara i treninga

Dobre organizacijske i socijalne vještine