



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Διαχείριση Ολιγουρίας

Δ. Μαρούλη, Ε. Κονδύλη

Κλινική Εντατική Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Διαμαντίνα Μαρούλη

Αναισθησιολόγος, Εντατικολόγος

Επιμελήτρια Α'

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ)

Email: marouli_matina@yahoo.gr

Λέξεις-Κλειδιά: ολιγουρία, αποβολή ούρων, ONB, οξεία νεφρική βλάβη

Key words: oligouria, urine output, AKI, acute renal injury, RIFLE



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η ολιγουρία στον βαρέως πάσχοντα ασθενή είναι ένα σύνηθες φαινόμενο, το οποίο συχνά αποτελεί πρόκληση για τον Εντατικολόγο, αντιπροσωπεύοντας ένα δίλημμα με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Οι διαφορετικοί ωστόσο ουδοί που έχουν προταθεί για τον ορισμό της ολιγουρίας έχουν οδηγήσει στην αμφισβήτηση της κλινικής σημασίας μίας προσωρινά ελαττωμένης αποβολής ούρων χαμηλότερης του 0.5 ml/kg/h για διάστημα τουλάχιστον 6 ωρών. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αμιγής ολιγουρία χωρίς συνοδό αύξηση της κρεατινίνης ορού συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, οι διαφορετικοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ολιγουρίας υποδηλώνουν την ποικίλλουσας βαρύτητας κλινική σημασία αυτής, αφού κάποια επεισόδια ολιγουρίας είναι δυνητικά πλήρως αναστρέψιμα. Σκοπός της συνοπτικής αυτής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της κλινικής σημασίας της ολιγουρίας στον βαρέως πάσχοντα καθώς και η παρουσίαση ενός κλινικού αλγόριθμου για τη διαγνωστική και θεραπευτική διαχείριση του ολιγουρικού βαρέως πάσχοντος ασθενούς.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

Oliguria in a critically ill patient is a rather common and often challenging phenomenon, which represents a dilemma with limited therapeutic options.

However, different thresholds in urine output (UO) have questioned the clinical importance of a transiently reduced UO of less than 0.5 ml/kg/h lasting for at least 6 h. While certain studies have demonstrated that isolated oliguria without a concomitant increase in serum creatinine is associated with higher mortality rates, different underlying pathophysiological mechanisms suggest varied clinical importance of reduced UO, as some episodes of oliguria may be fully reversible. In this concise review we aim to explore the clinical relevance of oliguria in critically ill patients and propose a clinical algorithm for the diagnostic and therapeutic management of the oliguric critically ill patient.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Η ολιγουρία είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), αντιπροσωπεύοντας μία κλινική πρόκληση για τον Εντατικολόγο, ο οποίος καλείται να διακρίνει εάν η ολιγουρία συνιστά μία φυσιολογική ανταπόκριση του οργανισμού στην υποογκαιμία (υποδηλώνοντας φυσιολογική σπειραματική και σωληναριακή νεφρική λειτουργία) ή είναι απότοκος οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ), δύο κλινικών σεναρίων που χρήζουν εντελώς διαφορετικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Ιστορικά, η ολιγουρία αποτέλεσε τον πιο πρώιμο «βιοδείκτη» της οξείας νεφρικής βλάβης, όπως περιγράφηκε τον 2^ο μ.Χ. αιώνα από τον Γαληνό, ο οποίος πρώτος περιέγραψε τη διαφορο-διαγνωστική προσέγγιση του ολιγουρικού ασθενούς [1]. Αρκετούς αιώνες αργότερα ο Άγγλος ιατρός Heberden περιέγραψε με τον όρο “ischuria renalis” τη νεφρική ανεπάρκεια που συνοδεύεται από ολιγουρία [2]. Αν και πολλοί νέοι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης έχουν αναγνωριστεί έκτοτε, η ολιγουρία εξακολουθεί να αποτελεί κλινικό σημείο βαρύνουσας σημασίας. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στο ότι η αποβολή ούρων αποτελεί ένα από τα θεμελιώδη διαγνωστικά κριτήρια ΟΝΒ σε όλα ανεξαιρέτως τα συστήματα ταξινόμησης (**RIFLE** [3], **AKIN** [4] και **KDIGO**) [5]) της νόσου.

Στον υγιή ενήλικα οι νεφροί διαθέτουν μέγιστη συμπτικνωτική ικανότητα ούρων της τάξης των 1200 mOsm/kg H₂O. Καθ' ότι το καθημερινά παραγόμενο στον οργανισμό φορτίο ωσμωτικά δραστικών ουσιών ανέρχεται περίπου σε 600-650 mOsm, συνεπάγεται ότι ο ελάχιστος ημερήσιος απαραίτητος όγκος ούρων για την αποβολή του φορτίου αυτού είναι 500-600 ml. Ο βαρέως πάσχων ασθενής, ωστόσο, αδυνατεί κατά κανόνα να πετύχει την προαναφερθείσα μέγιστη συμπτικνωτική ικανότητα ούρων, με αποτέλεσμα ο ελάχιστος απαραίτητος όγκος ούρων για τη διαχείριση του ωσμωτικού φορτίου να υπερβαίνει τα 500-600 ml.

Σε όλα τα προαναφερθέντα συστήματα ταξινόμησης της ΟΝΒ, ως ολιγουρία ορίζεται η ωριαία αποβολή ούρων <0.5ml/kg για χρονική περίοδο άνω των 6 ωρών, αν και έχουν περιγραφεί διαφορετικοί ουδοί και διαφορετικές χρονικές περιόδους, που κυμαίνονται μεταξύ 1 και 24 ωρών [6,7].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η παρουσία μεμονωμένης, «φυσιολογικής» ολιγουρίας στον βαρέως πάσχοντα αποτελεί ένα όχι σπάνιο παροδικό φαινόμενο, σχετικά καλής πρόγνωσης, εν αντιθέσει με την ολιγουρία στο πλαίσιο ONB, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Το γεγονός αυτό αποδείχθηκε σε μία σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών ΜΕΘ, όπου επεισόδια ολιγουρίας (δηλ. διούρησης $< 0.5 \text{ ml/kg}$ έστω και για 1 ώρα) παρατηρήθηκαν στο 37% του συνόλου των ημερών νοσηλείας. Ωστόσο, μόλις ένα 8% των επεισοδίων ολιγουρίας διάρκειας από 1 έως 6 ώρες συνοδεύτηκαν από αύξηση της κρεατινίνης ορού [8]. Σε αντίστοιχη προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης 2160 ασθενών ΜΕΘ, οι 608 (28.1%) εμφάνισαν ολιγουρία $< 0.5 \text{ ml/kg/hr}$ διάρκειας > 6 ωρών και συνεπώς ολιγουρική ONB, εκ των οποίων το 54% εμφάνισε σταδίου I, το 22% σταδίου 2, και το 24% σταδίου 3 ONB. Τα δε επεισόδια ολιγουρίας, που φάνηκε να παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αυξημένη θνητότητα, ήταν ολιγουρία 6-12 ωρών με διούρηση $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$, ή τουλάχιστον 6 ωρών με διούρηση $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$, καθώς και επεισόδια ολιγουρίας με διούρηση $< 0.1 \text{ ml/kg/h}$ για 3 τουλάχιστον ώρες [9]. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν από μία μεγάλη αναδρομική μελέτη σχεδόν 24.000 ασθενών ΜΕΘ με ONB, όπου ο πληθυσμός των ασθενών με ολιγουρία συμβατή με ONB συγκρινόμενος με ασθενείς χωρίς ONB, εμφάνισε τριπλάσια νοσοκομειακή θνητότητα (12.4 έναντι 4.3%), καθώς και διπλάσια μακροπρόθεσμη θνητότητα (28% έναντι 13% στο 1 έτος) [10]. Πέραν δε της αυξημένης θνητότητας, αποβολή ούρων $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη πιθανότητα αναστροφής της ONB, τόσο σε ασθενείς με ARDS [11], όσο και σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [12].

Θα πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, πως τα ανωτέρω ευρήματα προέκυψαν κυρίως από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ετερογενείς πληθυσμοί ασθενών με αδιευκρίνιστο κατά κανόνα status ενδαγγειακού όγκου και ποικίλλουσα προηγηθείσα έκθεση σε διουρητικά, παράμετροι που ως γνωστόν δύνανται να επηρεάσουν την επίπτωση τόσο της ολιγουρίας, όσο και της ONB.



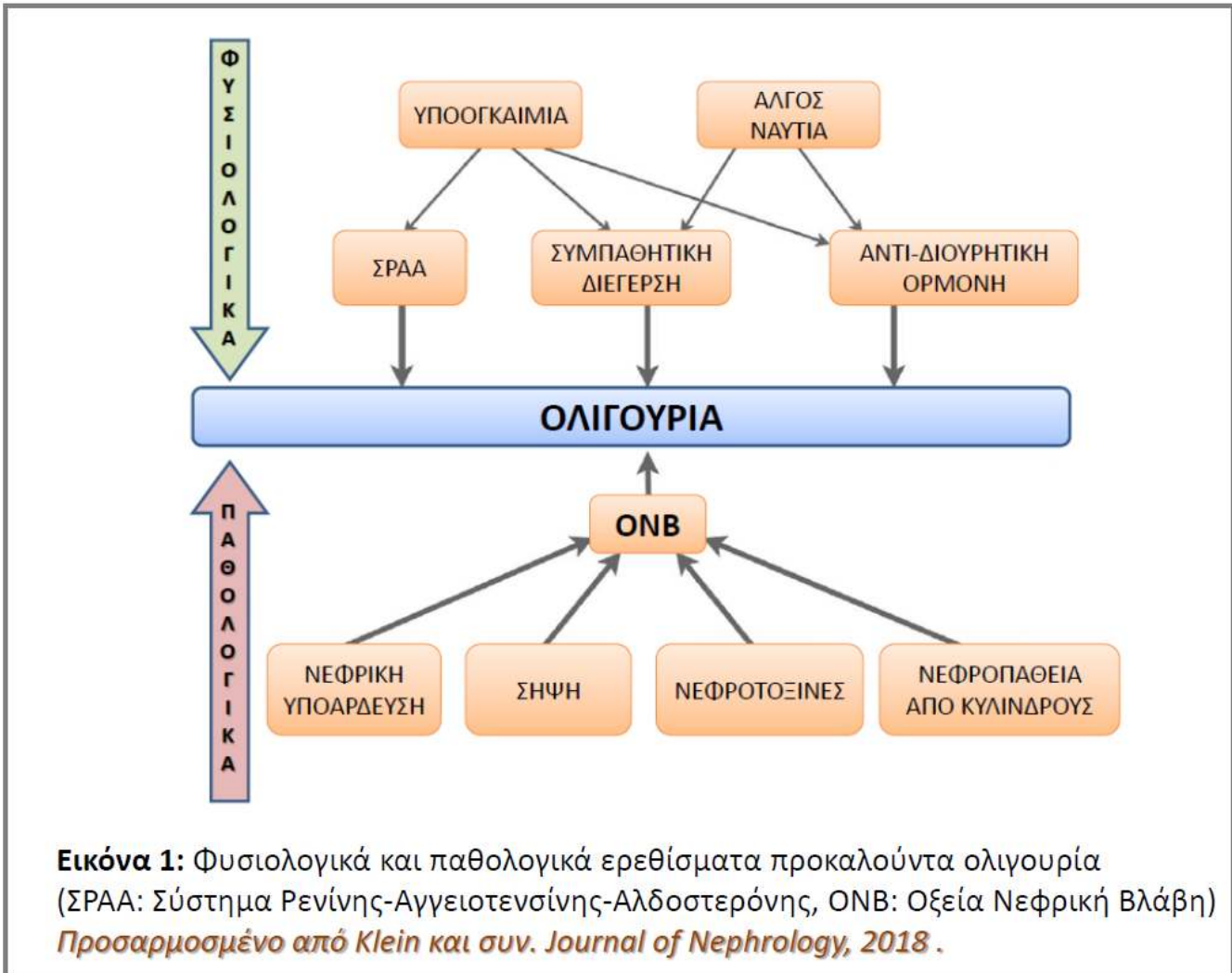
ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διερευνώντας την αιτιολογία της ολιγουρίας, θα πρέπει αρχικά να εξεταστεί εάν η ολιγουρία συνιστά μία φυσιολογική ανταπόκριση ή εάν αντανακλά μία υποκείμενη παθολογική διεργασία (Εικ. 1). Η «φυσιολογική» ολιγουρία μπορεί να αντιπροσωπεύει μία φυσιολογική απάντηση στην υποογκαιμία, σε σημαντική στέρση τροφής και ύδατος, καθώς και μετά από σκληρή καταπόνηση του οργανισμού, π.χ. στο πλαίσιο αθλημάτων υπερ-αντοχής [13]. Αυτά, ωστόσο, τα επεισόδια ολιγουρίας είναι κατά κανόνα πλήρως αναστρέψιμα και δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επακόλουθης νεφρικής βλάβης [14]. Παροδική ολιγουρία παρατηρείται επίσης συχνά σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, φαινόμενο το οποίο αποδίδεται στην απελευθέρωση βαζοπρεσσίνης, καθώς και στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος λόγω άλγους ή ναυτίας [15].



Στον βαρέως πάσχοντα ασθενή, ωστόσο, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ολιγουρία είναι διαφορετικοί. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η **νευρο-ορμονική οδός**, η οποία επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλώντας αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλοφορούσας βαζοπρεσίνης και ενεργοποίηση του συστήματος της σπειραματοσωληναριακής ανατροφοδότησης (tubuloglomerular feedback, TGF). Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε συστηματική αγγειοσύσπαση, ελαττωμένη νεφρική διήθηση και σε κατακράτηση νατρίου και νερού [16]. Οι συγκεκριμένες νευρο-ορμονικές αντιδράσεις παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θεωρούνται υπεύθυνες για ορισμένους τύπους ONB, όπως το ηπατο-νεφρικό σύνδρομο [17].

Τόσο η απόλυτη (λόγω υποογκαιμίας), όσο και η σχετική (λόγω αιμοδυναμικών διαταραχών) ελάττωση του δραστικού όγκου αίματος θα οδηγήσουν σε μείωση της νεφρικής αιματικής ροής (renal blood flow, RBF). Ωστόσο, η ελάττωση αυτή από μόνη της κατά κανόνα δεν είναι ικανή να οδηγήσει σε ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR). Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως τη σχετιζόμενη με σήψη ONB, η νεφρική αιματική ροή μπορεί να είναι διατηρημένη ή ακόμη και αυξημένη [18]. Η παράμετρος που φαίνεται να ασκεί μεγαλύτερη επίδραση σε σχέση με τη συνολική νεφρική αιματική ροή είναι η ενδο-νεφρική αιματική ροή, η οποία επηρεάζεται από τις προ- και μετα-σπειραματικές αγγειακές αντιστάσεις, καθώς και το βαθμό του ενδο-νεφρικού shunt. Ο καθοριστικός αυτός ρόλος της ενδο-νεφρικής αιματικής ροής, μετρούμενης μέσω Doppler υπερηχογραφίας, στην αιτιοπαθογένεια της ONB έχει τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά [19].

Εάν τα προαναφερθέντα προ-νεφρικά αίτια ολιγουρίας, με κύριο εκπρόσωπο τον ενεργοποιημένο άξονα PAA, θεωρούνται -τουλάχιστον εν μέρει- ταχέως αναστρέψιμα, αυτό συνήθως δεν ισχύει σε περιπτώσεις ολιγουρικής ONB οφειλόμενης σε άμεση βλάβη του νεφρού. Εδώ η ολιγουρική ONB αποτελεί συνέπεια ελαττωμένου GFR, σωληναριακής απόφραξης από κυλίνδρους ή διαφυγής διαλυμένων ουσιών.

Επιπροσθέτως, η φλεγμονή και ειδικότερα η σήψη αποτελούν σημαντικό και ιδιαίτερα συχνό παθογενετικό μηχανισμό ολιγουρίας [20]. Παρά το ότι στη σήψη κυριαρχεί η συστηματική αγγειοδιαστολή, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη ολική νεφρική αιματική ροή, οι προξενούμενες από τη σήψη διαταραχές τόσο της μακρο- όσο και της μικρο-κυκλοφορίας οδηγούν σε ελάττωση της ενδο-νεφρικής αιματικής ροής. Έτσι προκύπτει το φαινομενικά παράδοξο φαινόμενο της εμφάνισης ολιγουρικής οξείας νεφρικής βλάβης παρά την ύπαρξη αυξημένης νεφρικής αιματικής ροής.

Επιπλέον, πέραν των αιμοδυναμικών μεταβολών, διάφοροι ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των μορίων damage- and pathogen-associated molecular pattern molecules (DAMPs, PAMPs) και του TNF-α [21] έχει βρεθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη διαπερατότητα του αγγείου, με συνέπεια την εμφάνιση διάμεσου οιδήματος [22-24].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

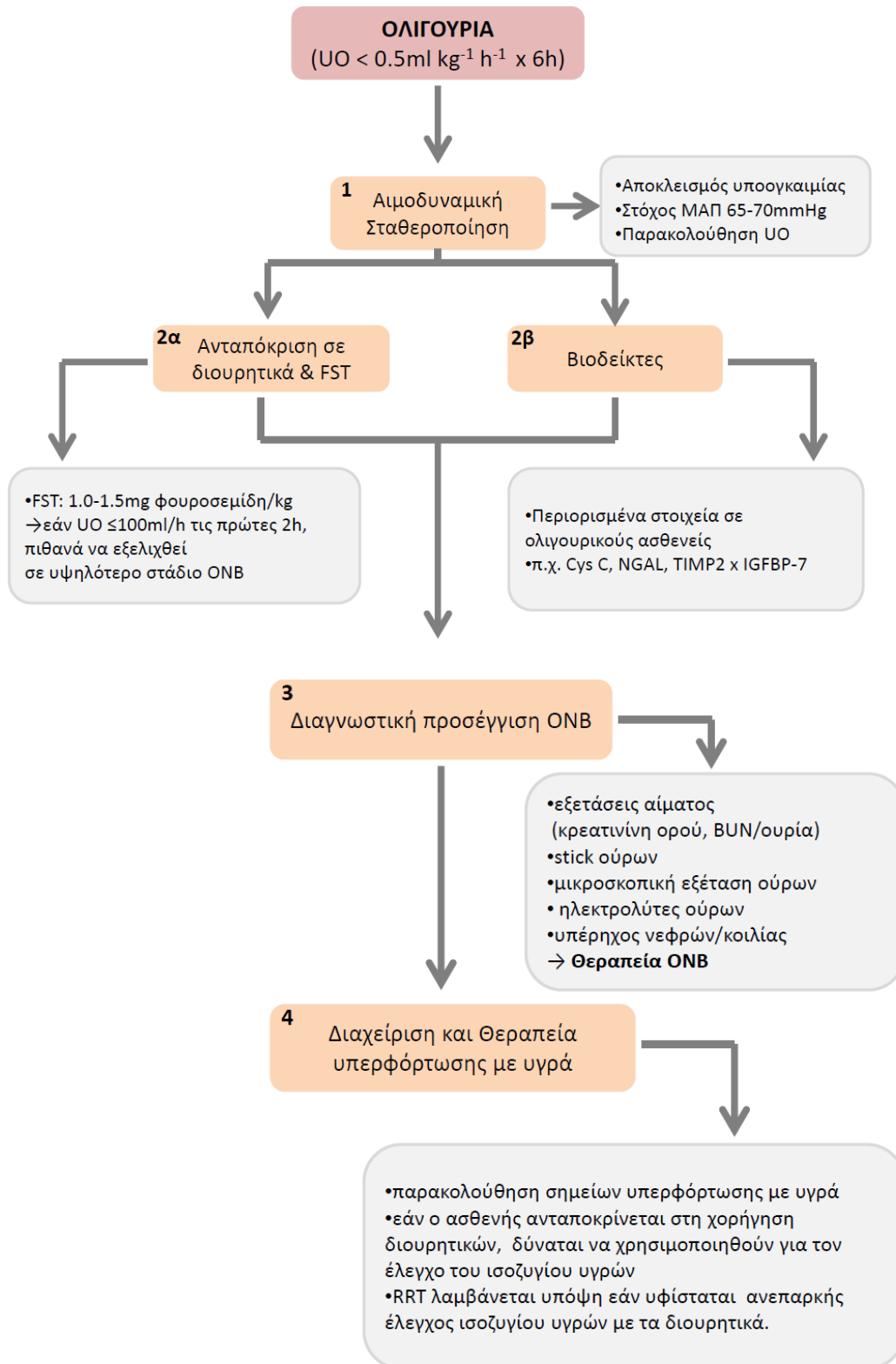
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η σημαντικότερη πρόκληση στη διαχείριση της ολιγουρίας σε βαρέως πάσχοντα είναι η διάκριση μεταξύ της ολιγουρίας ως εκδήλωση «κανονικής φυσιολογίας» ή υποκείμενης παθολογίας, με άλλα λόγια η ικανότητα πρόβλεψης σε ποιους ασθενείς η ολιγουρία θα εξελιχθεί σε οξεία νεφρική βλάβη με συνοδό άνοδο της κρεατινίνης ορού [25]. Το γεγονός αυτό θεωρείται θεμελιώδους σημασίας, αφού μία λανθασμένη αντιμετώπιση της ολιγουρίας (π.χ. μέσω μη ενδεδειγμένης χορήγησης υγρών ή διουρητικών) μπορεί να αποβεί επιβλαβής, μετατρέποντας μία φυσιολογική ανταπόκριση σε παθοφυσιολογικό σενάριο.

Προς αποφυγή τούτου, η ορθή διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ολιγουρικού ασθενούς συνιστάται να ακολουθεί συγκεκριμένα βήματα. Συνοπτικά, πρώτο μέλημα οφείλει να είναι η επίτευξη αιμοδυναμικής σταθερότητας και ευογκαιμίας του ασθενούς, ακολουθούμενη εν συνεχεία από έλεγχο της ανταπόκρισης στη χορήγηση διουρητικών με τη διενέργεια του furosemide stress test (FST) [26]. Εφ' όσον μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση και τη δοκιμασία χορήγησης διουρητικών δεν αναστραφεί η ολιγουρία [27], επιβάλλεται περαιτέρω διαφορο-διαγνωστική διερεύνηση της ONB [5]. Θα πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, ότι η επιδίωξη επαρκούς ενδαγγειακού όγκου ενέχει τον κίνδυνο υπερφόρτωσης με υγρά, η οποία εάν συμβεί, θα πρέπει να αντιμετωπισθεί είτε με χορήγηση διουρητικών και επί μη ανταπόκρισης με την εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (renal replacement therapy, RRT) [27].

Αιμοδυναμική σταθεροποίηση (Βήμα 1)

Όπως προαναφέρθηκε, στόχος είναι η αποκατάσταση και βελτιστοποίηση του ενδαγγειακού όγκου με παράλληλη αποφυγή της υπερφόρτωσης με υγρά. Τα αμυλούχα κολλοειδή θα πρέπει να αποφεύγονται, καθ' όσον μπορούν να προκαλέσουν ωσμωτική σωληναριακή βλάβη. Εάν απαιτείται χορήγηση μεγάλου όγκου ενδοφλέβιων διαλυμάτων για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, προτείνεται η χορήγηση ισορροπημένων (balanced) κρυσταλλοειδών. Πέραν της χορήγησης υγρών, για την επίτευξη αιμοδυναμικής σταθεροποίησης με συνοδό βελτιστοποίηση του RBF συνιστάται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, με στόχο την επίτευξη μέσης αρτηριακής πίεσης (Μ.Α.Π.) 60-70 mmHg, εκτός εάν πρόκειται για ασθενή με ιστορικό υπέρτασης, οπότε απαιτούνται υψηλότερες τιμές Μ.Α.Π. (Εικόνα 2) [27].





ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εικόνα 2: Προσέγγιση 4 βημάτων στην διαχείριση του ολιγουρικού ασθενούς.

[Βήμα 1: Αιμοδυναμική σταθεροποίηση. **Βήμα 2α:** Ανταπόκριση σε διουρητικά και σε FST. **Βήμα 2β:** Βιοδείκτες (τα βήματα 2α και 2β μπορούν να θεωρηθούν εναλλακτικές μεταξύ τους προσεγγίσεις). **Βήμα 3:** Διαγνωστικός έλεγχος ONB. **Βήμα 4:** Διαχείριση και θεραπεία της υπερφόρτωσης υγρών].

(UO: αποβολή ούρων, ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, FST: furosemide stress test, ONB: Οξεία Νεφρική Βλάβη, Cys C: Κυστατίνη C, NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, TIMP-2 x IGFBP-7: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 x Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7, BUN: άζωτο ουρίας αίματος, RRT: renal replacement therapy).

Προσαρμοσμένο από Klein και συν. Journal of Nephrology, 2018.

Ανταπόκριση σε διουρητικά και Furosemide Stress Test (Βήμα 2α)

Μία κοινή δυσκολία στην αντιμετώπιση του ολιγουρικού ασθενούς με επαπειλούμενη ή εγκατεστημένη ONB είναι η αδυναμία πρόβλεψης της εξέλιξης της νόσου προς στάδιο υψηλότερης βαρύτητας. Ένα εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σκοπό την ταξινόμηση του κινδύνου αυτού είναι το furosemide stress test (FST), μία τυποποιημένη δοκιμασία της λειτουργικής ακεραιότητας των νεφρικών σωληναρίων.

Αποβολή ούρων < 100 ml/hr το πρώτο δίωρο μετά από χορήγηση 1.0-1.5 mg/kg φουροσεμίδης συνιστά αρνητική ανταπόκριση στη δοκιμασία και αποτελεί υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας προγνωστικό δείκτη εξέλιξης της υποκείμενης ONB σε στάδιο υψηλότερης βαρύτητας με δυσμενέστερη πρόγνωση [26]. Ειδικότερα δόση φουροσεμίδης 1 mg/kg συνιστάται για ασθενείς που δεν έχουν λάβει διουρητικό αγκύλης εντός των προηγούμενων 7 ημερών, ενώ σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε διουρητικό αγκύλης εντός διαστήματος 7 ημερών συνιστάται χορήγηση 1.5 mg/kg φουροσεμίδης, καθ' ότι είναι γνωστό πως μόλις 6-8 ημέρες προηγηθείσας αγωγής με διουρητικό αγκύλης ελαττώνουν την ανταπόκριση στη φουροσεμίδα λόγω αυξημένης πρόσληψης νατρίου στο άπω σωληνάριο [26].

Θα πρέπει να υπογραμμισθεί ωστόσο ότι απαραίτητη προϋπόθεση είναι η προηγηθείσα της δοκιμασίας επίτευξη ευογκαιμίας. Υπό την προϋπόθεση αυτή έχει αποδειχθεί ότι το FST αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για την ανάγκη έναρξης RRT, αφού σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη μόλις 13.6% των ασθενών με θετική ανταπόκριση στο FST χρειάστηκε να υποβληθούν σε RRT, εν αντιθέσει με 75% των ασθενών χωρίς ανταπόκριση στο FST [28].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιοδείκτες (Βήμα 2β)

Ορισμένοι νεφρικής προέλευσης βιοδείκτες του αίματος ή των ούρων δύνανται να αυξήσουν τη διαγνωστική απόδοση της ολιγουρίας, συμβάλλοντας στην αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο ή χαμηλό κίνδυνο εκδήλωσης ONB [29]. Το γεγονός ότι ορισμένοι βιοδείκτες εμφανίζουν ισχυρότερη αρνητική απ' ό,τι θετική προγνωστική αξία για εκδήλωση ONB τους καθιστά ενδεχομένως ιδιαίτερα χρήσιμους για την αναγνώριση ασθενών με χαμηλό κίνδυνο για ONB, αποφεύγοντας σε αυτό τον υποπληθυσμό τη διενέργεια περιττών διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών [30]. Συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 52 μελετών με αντικείμενο τη χρήση των βιοδεικτών ως προγνωστικών εργαλείων εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης ONB διαπιστώθηκε ότι τόσο η Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) πλάσματος και ούρων, όσο και το γινόμενο Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2) x Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) εμφάνιζαν τιμές αρνητικού προγνωστικού δείκτη (Negative Predictive Value, NPV) μεταξύ 88 και 96% [31].

Διαγνωστική διερεύνηση ONB (Βήμα 3)

Η βασική διαγνωστική διερεύνηση θα πρέπει να περιλαμβάνει βιοχημεία αίματος (ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες ορού), γενική ούρων, ηλεκτρολύτες ούρων, μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων, καθώς και υπερηχογράφημα νεφρών και κοιλίας. Ανάλογα με το ιστορικό, τη βαρύτητα και τη διάρκεια της κλινικής εικόνας μπορεί να απαιτηθεί μία εκτενέστερη και πιο ειδική διαγνωστική διερεύνηση, η οποία δύνανται να περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο ανίχνευσης συγκεκριμένων αυτο-αντισωμάτων, προσδιορισμό κρεατινικής κινάσης και μυοσφαιρίνης επί υποψίας ραβδομυόλυσης, νατριουρητικά πεπτίδια ορού επί υπόνοιας καρδιο-νεφρικού συνδρόμου, έως και βιοψία νεφρού [32]. Εξυπακούεται ότι θα πρέπει να έχουν αποκλεισθεί εξωγενή, αναστρέψιμα αίτια ολιγουρίας, με κύριο εκπρόσωπο την απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού, η διάγνωση της οποίας καθίσταται πολύ εύκολη με τη διενέργεια παρακλίνιου υπερηχογραφήματος. Το υπερηχογράφημα αποτελεί επίσης εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για την παρακλίνια εκτίμηση της νεφρικής άρδευσης, επιτρέποντας μέσω Doppler τον υπολογισμό του δείκτη νεφρικών αντιστάσεων (renal resistive index) [33].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ολιγουρικού ασθενούς βασίζεται πρωτίστως στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ONB [5,27,34]. Σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ONB



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

συνιστάται η διακοπή και αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως και η διατήρηση και παρακολούθηση του ενδαγγειακού όγκου και της πίεσης άρδευσης των νεφρών, ενδεχομένως και με τη βοήθεια επεμβατικού αιμοδυναμικού monitoring [27].

Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερογκαιμίας (Βήμα 4)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπέρμετρη ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στον ολιγουρικό ασθενή μπορεί να οδηγήσει σε υπερογκαιμία, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα [27,35,36]. Τα πιθανά σημεία της υπερογκαιμίας μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν την εμφάνιση περιφερικού οιδήματος [37] και την αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί υπερηχογραφικά μέσω της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας [37,38]. Σε περίπτωση χρήσης επεμβατικού αιμοδυναμικού monitoring (π.χ. δια-πνευμονικής θερμοαραίωσης) δείκτες όπως οι global end-diastolic volume index (GEDI), extravascular lung water (EVLW) και stroke volume variation (SVV) είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για την αναγνώριση μίας πιθανής υπερφόρτωσης υγρών. Προς αποφυγή της υπερογκαιμίας, σε ασθενείς με ανταπόκριση στα διουρητικά, αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του ισοζυγίου υγρών [24]. Εάν ο έλεγχος του ισοζυγίου υγρών δεν δύναται να επιτευχθεί με διουρητικά, θα καταστεί αναγκαία η έναρξη RRT [27,39]. Αυτό επιβεβαιώθηκε τόσο στη μελέτη RENAL [40], όσο και στην AKIKI [41], όπου και στις δύο η κύρια ένδειξη έναρξης RRT ήταν η ανθεκτική στα διουρητικά ολιγουρία, σε ποσοστά 60% και 38% αντιστοίχως.

Συμπερασματικά, η ολιγουρία εξακολουθεί να αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας και της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία της ολιγουρίας, καθ' ότι αυτή μπορεί να αντιπροσωπεύει το αποτέλεσμα εντελώς διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η προτεινόμενη στις παραπάνω ενότητες προσέγγιση των τεσσάρων βημάτων για την αντιμετώπιση του ολιγουρικού ασθενούς μπορεί να συμβάλει στη λήψη ορθών κλινικών αποφάσεων.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eknoyan G. The origins of nephrology - Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol.* 1989; 9: 66-82.
2. Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. Payne and Foss, London, 1816.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8: R204-R212.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al; Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11: R31.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int (Suppl 2):* 1-138.
6. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2011; 26: 509-515.
7. Prowle JR, Liu YL, Licari E, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2011; 15: R172.
8. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, et al. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int.* 2011; 80: 760-767.
9. Vaara ST, Parviainen I, Pettila V, et al; Finnaki Study Group. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int.* 2016; 89: 200-208.
10. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2231-2238.
11. Federspiel CK, Itenov TS, Mehta K, et al. Duration of acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2018; 8: 30.
12. Pistolesi V, Di Napoli A, Fiaccadori E, et al. Severe acute kidney injury following cardiac surgery: short-term outcomes in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). *J Nephrol.* 2016; 29: 229-239.
13. Irving RA, Noakes TD, Raine RI, Van Zyl Smit R. Transient oliguria with renal tubular dysfunction after a 90 km running race. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22: 756-761.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

14. Hoffman MD, Weiss RH. Does acute kidney injury from an ultramarathon increase the risk for greater subsequent injury? *Clin J Sport Med.* 2016; 26: 417-422.
15. Bell S, Ross VC, Zealley KA, et al. Management of post-operative acute kidney injury. *QJM.* 2017; 110: 695-700.
16. Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M, et al. Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 1127-1134.
17. Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical practice update on the evaluation and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20: 2707-2716.
18. Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J Nephrol.* 2018; 31: 351-359.
19. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care.* 2015; 19: 250.
20. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1411-1423.
21. Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J Nephrol.* 2018; 31: 351-359.
22. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015; 35: 96-107.
23. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 588-595.
24. Perner A, Prowle J, Joannidis M, et al. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 807-815.
25. Klein SJ, Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria in critically ill patients: a narrative review. *J Nephrol.* 2018; 31: 855-862.
26. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17: R207.
27. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 730-749.
28. Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, et al for the FSTS Group. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care.* 2018; 22: 101.
29. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2020; 3: e2019209.
30. Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: star struck lovers or strangers in the night? *Nephron.* 2016; 134: 183-190.
31. Albert C, Zapf A, Haase M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76: 826-841.
32. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016; 20: 299.
33. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J.* 2015; 7: 24.
34. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, et al. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française (SRLF); Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP); Société française de néphrologie (SFN) (2016) Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016; 35: 151-165.
35. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 107-115.
36. Ostermann M, Straaten HM, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Crit Care.* 2015; 19:443.
37. Chen KP, Cavender S, Lee J, et al. Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 602-608.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

38. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 589-596.
39. Joannidis M, Klein SJ, John S, et al. Prevention of acute kidney injury in critically ill patients: recommendations from the renal section of the DGIIN, OGIAIN and DIVI. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018; 113: 358-369.
40. Renal Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1627-1638.
41. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al, AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016; 375: 122-133.