DOI: 10.14753/SE.2013.1831

A HEVENY VESEKÁROSODÁS EPIDEMIOLÓGIÁJA A MAGYARORSZÁGI INTENZÍV OSZTÁLYOKON

Dr. Medve László

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Gondos Tibor, főiskolai tanár, CSc

Bírálóbizottság:

Elnök: Dr. Rácz Károly, egyetemi tanár, klinika igazgató, DSc
Titkár: Dr. Janecskó Mária, főorvos, CSc
Tag: Dr. Fülesdi Béla, egyetemi tanár, tanszékvezető, DSc

Bírálók:

Dr. Élő Gábor, egyetemi docens, PhD
Dr. Zöllei Éva, egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Forgács István, egyetemi tanár, professzor emeritus, DSc
Tagok: Dr. Harmat György, főigazgató főorvos, DSc
Dr. Barcs István, tanszékvezető főiskolai docens, PhD

Budapest
2012

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

TARTALOMJEGYZÉK

1 BEVEZETÉS 5

2 IRODALMI HÁTTÉR 9

2.1 A HEVENY VESEKÁROSODÁS FOGALMA 9

2.2 A HEVENY VESEKÁROSODÁS SÚLYOSSÁGI FOKOZATAI 12

2.3 A HEVENY VESEKÁROSODÁS PATOFIZIOLÓGIÁJA 16

2.4 A BIOMARKEREK SZEREPE A DIAGNÓZISBAN ÉS A PROGNÓZISBAN 17

2.5 A HEVENY VESEKÁROSODÁS GYAKORISÁGA 19

2.6 A HEVENY VESEKÁROSODÁS KIMENETI VÉGPONTJAI 23

2.7 A SZÉRUM KREATININ MINIMÁLIS EMELKEDÉSÉNEK KÖVETKEZMÉNYEI 23

2.8 HEVENY VESEKÁROSODÁS ÉRTÉKELÉSE KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN 24

2.9 VESEPÓTLÓ KEZELÉSEK 27

2.9.1 A VESEPÓTLÓ KEZELÉS MEGKEZDÉSÉNEK IDŐZÍTÉSE 28
2.9.2 AZ ALKALMAZOTT KEZELÉSI DÓZIS 30
2.9.3 KEZELÉS BEFEJEZÉSÉNEK IDŐZÍTÉSE 31
2.9.4 A VESEPÓTLÓ KEZELÉSEK TÍPUSAI 31

3 CÉLKITŰZÉS 34

3.1 TÉMA INDOKLÁSA 34

3.2 CÉLKITŰZÉS 35

4 MÓDSZEREK 37

4.1 BETEGEK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK 37

4.1.1 A VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐK 37
4.1.2 ADATGYŰJTÉS 39
4.1.3 STATISZTIKAI ANALÍZIS 41

5 EREDMÉNYEK 43

5.1 A HEVENY VESEKÁROSODÁS EPIDEMIOLÓGIÁJA 43

5.1.1 A HEVENY VESEKÁROSODÁS ELŐFORDULÁSÁNAK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI 43
5.1.2 A HEVENY VESEKÁROSODÁS ETIOLÓGIAI TÉNYEZŐI 44
5.1.3. A HEVENY VESEKÁROSODÁS HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐI 46
5.1.3 A VESEPÓTLÓ KEZELÉSEK IGÉNYE 47

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

5.1.4 A VESEKÁROSODÁS KIMENETI VÉGPONTJAI 48
5.2 A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS 49
5.2.1 A BETEGEK JELLEMZŐI 49
5.2.2 A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS GYAKORISÁGA 50
5.2.3 A POSZTOPERATÍV HEVENY VESEKÁROSODÁS KIMENETI VÉGPONTJAI 50
5.2.4 HEVENY VESEKÁROSODÁS A KÜLÖNBÖZŐ MŰTÉTEK FÜGGVÉNYÉBEN 51
5.2.5 AZ INTENZÍV OSZTÁLYOS HALÁLOZÁST ÉS A HEVENY VESEKÁROSODÁS KIALAKULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK 52
5.2.6 A HEVENY VESEKÁROSODÁS MŰTÉTEK SZERINTI MEGOSZLÁSA ÉS KIMENETELE A HASI SEBÉSZETI BETEGEKNÉL. 53
5.2.7 AZ INTENZÍV OSZTÁLYOS FELVÉTELKOR MÉRT SZÉRUM KREATININ SZINT ÉS A HEVENY VESEKÁROSODÁS KAPCSOLATA. 55

6 MEGBESZÉLÉS 56

7 KÖVETKEZTETÉS 65

8 ÖSSZEFOGLALÁS 68

9 ÁBRAJEGYZÉK 70

10 TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE 71

11 IRODALOMJEGYZÉK 72

12 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE 84

12.1 A DISSZERTÁCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE 84
12.2 A DISSZERTÁCIÓVAL NEM ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE 85

13 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 86

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACS:	abdominális compartment szindróma
ADQI:	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI:	acute kidney injury
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
ANZICS:	Australian New Zealand Intensive Care Society
CI:	konfidencia intervallum
CRF:	chronic renal failre (krónikus veseelégtelenség)
CRRT:	continouos renal replacement therapy
CVVH:	continuous veno-venous haemofiltration
CVVHD:	continuous veno-venous haemodialysis
CVVHDF:	continuous veno-venous haemodiafiltration
ESRD:	end stage renal disease
FG:	filtrációs gradiens
GFP:	glomerular filtration pressure
HVE:	heveny veseelégtelenség
HVK:	heveny vesekárosodás
IAP:	intraadominal pressure
IHD:	intermittáló haemodialízis
IRRT:	intermittent renal replacement therapy
ITO:	intenzív terápiás osztály
KIM:	kidney injury molecule
KVE:	krónikus veseelégtelenség
MAP:	mean arterial pressure
NGAL:	neutrophil gelatinase associated lipocallin
OR:	odds ratio (esélyhányados)
PTP:	proximal tubular pressure
RIFLE:	risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage renal disease
RPP:	renal perfusion pressure
RRT:	renal replacement therapy
SAPS II:	simplified acute physiology score

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

SLED: slow low-efficiency dialysis

SOFA: sepsis-related organ failure assessment

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

1 BEVEZETÉS

A heveny vesekárosodás (HVK) napjainkban világszerte milliókat érintő komoly egészségügyi probléma, mert csökkent túlélést és a már meglévő krónikus veseelégtelenség progresszióját eredményezi. A jelenleg használatos új konszenzus kritériumok a diagnózis és a súlyossági besorolás vonatkozásában még inkább nyomatékosítják a kórállapot jelentőségét és megítélését. A szérum kreatinin minimális emelkedése jelentős halálozási rizikót jelent, hiszen a HVK nem önálló betegség, hanem a szervezet egészét érintő megbetegedés részjelensége. A HVK kimenete függ a kísérő betegségektől, a vesefunkció károsodásának fokától és annak tartamától. A kialakulása egy komplex folyamat, amely a kiváltó inzultus a gyulladásos folyamat és az alvadási rendszer aktiválódásának kölcsönhatása.

A heveny veseelégtelenség (HVE) az I. világháború óta ismert klinikai kórállapot, amelynek kórélettani alapjai csak a II. világháborút követően kerültek publikálásra. Azóta számos epidemiológiai közlemény látott napvilágot, amelyek a HVE egyre növekvő gyakoriságáról számoltak be dacára annak, hogy közben az orvostudomány, szerves részeként az intenzív terápia is, rohamos fejlődésen ment keresztül.

A kevésbé súlyos HVK előfordulása körülbelül 2.000 – 3.000/1 millió lakos, míg a vesepótló kezelést igénylő formájának incidenciája 200 – 300/1 millió lakos. Ez a szám megközelíti a súlyos szepszis és a heveny tüdőkárosodás epidemiológiai adatait [Hoste EAJ & Schanger M 2008].

Az általános intenzív osztályokon minden második, harmadik betegnél észleljük a HVK valamelyik súlyossági fokozatát és közülük 4-5% igényli a vesepótló kezelések valamelyik formáját. Sajnos ez a tendencia az utóbbi években egyre inkább növekedést mutat, köszönhetően annak, hogy a kezelt betegek egyre idősebbek, sokkal súlyosabb állapotúak és számos krónikus kísérő betegségben szenvednek a kórházi felvételük alkalmával.

Azáltal, hogy e kórkép jelentősen megnyújtja mind az intenzív osztályos, mind a kórházi tartózkodási időt, nagyon jelentős költségnövelő tényezővé vált. Ráadásul a HVK rizikó faktort is jelent a megnövekedett intenzív osztályos- és kórházi halálozás

vonatkozásában is. A súlyos, dialízis terápiát igénylő, heveny vesekárosodott betegek halálozása 50-60% között mutatkozik. A túlélőknek pedig 5-20%-a igényel a kórházból történő távozásuk után krónikusan dialízis kezelést [Bagshaw SM et al. 2008a, Bagshaw SM et al. 2008b, Bihorac A et al. 2010, Lopes JA et al. 2008, Lopes JA et al. 2011b, Mehta RL et al. 2007, Ostermann M & Chang R 2008, Thakar CV et al. 2009].

A korábbi években a HVK kiváltó oka elsősorban a súlyos szepszis volt, míg napjainkban jellemzően a többszervi elégtelenség részeként alakul ki, amelynek hátterében nem csak szepszis állhat. Megnövekedett ugyanis azon betegek száma, akik kiterjesztett műtéten esnek át, és egyre többen élnek túl súlyos, a korábbi években fatális balesetet is. Megnőtt az intenzív osztályokon kezelt betegek száma, és a betegek súlyosabb állapotban, hosszabb időn át tartózkodnak ott. Mindezek a tényezők jelentősen fokozzák a többszervi elégtelenség kialakulásának az esélyét.

Ismert, hogy a HVK gyakorisága az intenzív osztályokon folyamatosan növekszik, ráadásul szoros kapcsolat mutatható ki a megnövekedett kórházi tartózkodással és a halálozással is [Bagshaw SM et al. 2008a, Bagshaw SM et al. 2008b, Lopes JA et al. 2008, Lopes JA & Jorge S 2011a, Ostermann M & Chang R 2008, Thakar CV et al. 2009].

Ismert az is, hogy a HVK egy dinamikus folyamat, amely különböző súlyossági fokon mehet keresztül. A korai HVK-nak jobb a kimenetele, mint a későn felismert formájának [Lopes JA et al. 2008].

Számos tanulmány igazolta azokat a tényezőket, amelyek kedvezőtlenül befolyásolják a HVK-ban szenvedő beteg prognózisát. Ilyen faktorok lehetnek a beteggel kapcsolatos tényezők, mint az alkalmazott nefrotoxikus mellékhatással bíró gyógyszerek, a folyadék-háztartásának és hemodinamikájának jellemzői, valamint olyan betegtől független szempontok, mint az intenzív osztályok személyi- és tárgyi feltételei és az ellátó kórházak ellátási szintje [Pisoni R et al. 2008].

A betegellátás feltételeinek javítása ellenére jelentős bizonytalanság van a HVK számos területén. Alapvető ellentmondás van például a vesepótló kezelések kérdésében. Milyen jelek

alapján és mikor kezdjük el a kezelést? Milyen formáját válasszuk a kezelési modalitásoknak? Mekkora legyen annak a dózisa? Ki végezze a vesepótló kezeléseket?

Figyelembe véve a “best clinical practice” bizonytalanságait, nem meglepő, hogy a HVK halálozása az utóbbi néhány évtizedben nem javult. A HVK elkésett diagnózisa miatt a patofiziológiai folyamatokba érdemben nem tudunk beavatkozni, ezért a kezelés legtöbbször tüneti. Az állatkísérletekben hatékonyan alkalmazott kezelések, mint a vazodilátorok, antioxidánsok és a növekedési hormon a humán vizsgálatokban eddig pozitív eredményt nem hoztak. Az egységes meghatározás és a “bizonyítékokon alapuló” szakmai irányelvek hiánya egyaránt további bizonytalansághoz és rossz prognózishoz vezethetnek.

Több szakértőcsoport összefogó munkájának eredményeként az elmúlt években kialakultak az HVK egységes definíciójára és súlyossági fokának besorolására szolgáló pontrendszerek (RIFLE és AKIN kritériumok), melyeket az intenzíves társaságok világszerte elfogadnak és alkalmaznak [Bellomo R et al. 2002, Mehta RL et al. 2007].

Széleskörű igény volt egy nemzetközileg egységes nómenklatúra, a vesekárosodás fogalmának és súlyossági fokozatainak megalkotására, lehetővé téve az adatok összehasonlíthatóságát, ezáltal nagy, multicentrikus tanulmányok elvégzését, illetve azok adatainak és eredményeinek összehasonlítását, amelyek a későbbiekben létrehozandó szakmai ajánlások alapjait szolgálhatják. Ez egy napjainkban is zajló folyamat, melynek jelentős lépései azonban már megtörténtek.

Az Egyesült Állomokban a veseelégtelenség kezelését, különösen a vesepótló kezeléseket nefrológusok felügyelik, míg Ausztráliában tisztán intenzív terapeutákra hárul a feladat. Európa, hasonlóan a hazai viszonyokhoz és szokásokhoz a kettő között helyezkedik el. A felemás helyzet miatt itthon ellentét mutatkozik a két szakma között a kompetenciák vonatkozásában, amely az egységes gondolkodást tovább nehezíti. Az ellentmondás megszüntetésére irányul a „National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) módszertani levele a HVK ellátására vonatkozóan, amely az elmúlt évben jelent meg [Lewington A & Kanagasundaram S 2011]. A vezérfonal tartalmi része az oktatási program, amely arra ösztönzi a HVK ellátásában érdekelt orvosokat, hogy vegyenek részt azon

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

graduális és posztgraduális programokban, amelyek a kórállapot ellátásának javítását szolgálják.

A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság szakmai grémiumának is elindult egy kezdeményezése a kezelés finanszírozásának, illetve annak végzésének feltételrendszerének megfogalmazására és a hozzátartozó képzési formák létrehozására.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

2 IRODALMI HÁTTÉR

2.1 A heveny vesekárosodás fogalma

A HVK-t az első világháború fiatal sérült katonáinál ismerték fel először, amelyet akkor "háború nefritisznek" neveztek el és a sokk, a rhabdomyolizis és a szepszis következményének tartották. Az első közlemény a háború után jelent meg, de patofiziológiai részleteket taglaló tanulmány csak a II. világháború alatt született meg Bywaters és Beall révén [Bywaters EGL & Beall D 1941]. A HVE fogalma először Homer W. Smith, a „The Kidney-Structure and Function in Health and Disease" 1951-ben megjelent könyvének egyik fejezetében - „Acute renal failure related to traumatic injuries" – olvasható [Smith HW 1951]. Azóta számos közlemény látott napvilágot e kórállapot epidemiológiai vonatkozásairól.

A HVE meghatározásának heterogenitása, ezáltal a nagy multicentrikus vizsgálatoknak a hiánya sokáig nem tette lehetővé az egységes gondolkodást. Közel egy évszázadnak kellett eltelnie, hogy megszülessen a heveny HVE egységes definíciója a világon. Az „Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2002-ben szervezte Vicenzában a második konszenzus konferenciáját, ahol 35 féle, az orvostudományban általánosan használatos definíciót mutatott be, amelyekből néhány az I. táblázatban olvasható [Bellomo R et al. 2002]. Ezek a meghatározások lefedik a HVE súlyossági fokozatait, az enyhe kreatinin emelkedéssel járó veseelégtelenségtől a súlyos, vesepótló kezelést igénylőig. Ezen a konferencián született meg az első egységes definíciója a HVE-nek. A „Society of Critical Care Medicine, American Society of Nephrology, Società Italiana di Nefrologia, European Renal Association és az European Dialysis and Transplant Association" közösen megalkotta a RIFLE-kritériumokra épülő egységes nómenklatúrát (lásd részleteiben később).

Ennek szükségességét bizonyítja Chertow nagyon meggyőző tanulmánya [Chertow GM et al. 2005], amely összehasonlítja, hogy a HVE különböző meghatározásaitól függően, hogyan alakulnak az epidemiológiai adatok (1. ábra). A szerző 9 általánosan elfogadott meghatározást vizsgál. A legszenzitívebbnek a 0,3 mg/dl abszolút szérum-kreatinin emelkedésen alapuló definíció bizonyult, míg a legspecifikusabbnak a 2,0 mg/dl abszolút

szérum-kreatinin növekedésen nyugvó meghatározást tartja. A HVK előfordulása meghatározástól függőn 1 – 44%, míg a kórházi halálozás esélye (OR) 4,1 – 16,1 között mutatkozott.

Értékelve a RIFLE-kritériumok diagnosztikai és prognosztikai használhatóságát, azt mondhatjuk, hogy a közös gondolkodáshoz ez a nómenklatúra ugyan jó, de még finomításra szorul. Ennek az igénynek lett az eredménye az ADQI és az Acute Kidney Injury-network munkacsoportjainak konszenzusa, amely a RIFLE kritériumokat felhasználva pontosította a HVE meghatározását és így 2007-től már nem HVE-ről, hanem HVK-ról beszélünk [Mehta RL et al. 2007]. Mindkét munkacsoport véleménye szerint, HVE-ről, vesekárosodásról beszélünk, ha a veseműködés hirtelen (48 órán belül) lecsökken, melynek jele a szérum kreatinin szint abszolút értékének 0,3 mg/dl-t (26,4 µmol/l) meghaladó, vagy azzal egyenlő mértékű, illetve százalékban kifejezve 50%-os (az alapérték másfélszerese), vagy azt meghaladó emelkedése, illetve az óra-diurézis csökkenése a 0,5 ml/testsúlykg érték alá 6 órás időintervallumban.

A fenti kritérium magába foglalja a szérum kreatinin szint abszolút és százalékos változását is, ezáltal kiküszöböli a kortól, nemtől, testtömeg-indextől függő egyéni eltéréseket, valamint az alap kreatinin érték ismeretének szükségességét, azonban feltételezi, hogy legalább kettő kreatinin szintmérés történik 48 órán belül.

A vizelet kiválasztás mértéke önmagában csak akkor diagnosztikus értékű, ha a vizeletelfolyás mechanikus, vagy más könnyen elhárítható akadályának lehetősége kizárt. A definíció csak megfelelő folyadéktelítettség esetén, illetve annak elérése után alkalmazható [Cerda J 2011]. Bizonytalanságot eredményez viszont, hogy a volumenviszonyok megfelelősége a meghatározásban nincs definiálva.

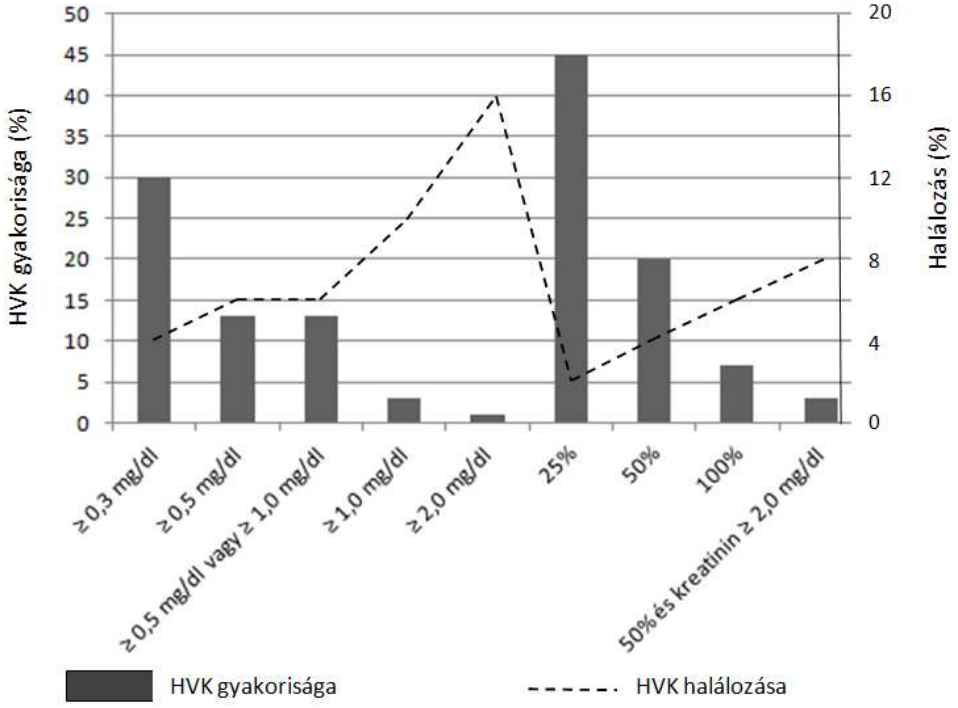
DOI: 10.14753/SE.2013.1831

I. táblázat. A HVE fogalma (Bellomo R et al. Adv Ren Replacement Ther 2002)

Szerző	Meghatározás
Solomon [1994]	0,5 mg/dl SC↑ 48 órán belül
Hou [1983]	0,5 mg/dl SC↑, ha BE <1,9 mg/dl, vagy 1,0 mg/dl SC↑, ha BE 2,0 – 4,9 mg/dl, vagy 1,5 mg/dl SC↑, ha BE >5,0 mg/dl
Shusterman [1987]	0,9 mg/dl SC↑, ha BE <2,0 mg/dl, vagy 1,5 mg/dl SC↑, ha BE> 2,0 mg/dl, és emelkedett marad legalább még egy meghatározásig
Liano [1998]	SC↑↑ (> 2mg/dl) normál vesefunkciónál, vagy SC↑↑ (> 50%), 0,9 mg/dl SC↑, ha BE < 2,0 mg/dl, vagy 1,5 mg/dl SC↑, ha BE 2,0 mg/dl
Bates [2001]	50% SC↑ legalább 2,0 mg/dl-re ("ARF")
Levy [1996]	25% SC↑ legalább 2,0 mg/dl-re 2 napon belül
Obialo [1999]	0,5 mg/dl SC↑ legalább 2,0 mg/dl-re, vagy a felvételi SC 2,0 mg/dl, előző vesebetegség nélkül
Kurnik [1999]	0,5 mg/dl SC↑ vagy 25% emelkedés BE-ről 48 órán belül
Hirschberg [2007]	SC 3,0 mg/dl <1.8 mg/dl BE-ről, vagy "heveny csökkenése" az SC-nek 25 ml/min-re műtét után, trauma, hipotenzió vagy szepszis alkalmával
Allgren [1997]	1,0 mg/dl SC↑ 2 napon át
Parfrey [1989]	>50% SC↑ legalább 1,4 mg/dl-ig
Cochran [1983]	>0,3 mg/dl és> 20% SC↑
Eisenberg [1981]	1,0 mg/dl SC↑, vagy 20 mg/dl vagy 50% BUN↑
Lautin [1991]	6 fokozatú kritérium
	>0,3 mg/dl és >20% SC↑ az 1., 2., vagy 3. és 5., 6. vagy 7. napon vagy >0,3 mg/ SC↑ az 1., 2. vagy 3. napon vagy >0,3 mg/dl és >20% SC↑ az 1. vagy 2. napon vagy 2.0 mg/ SC↑ az 1. vagy 2. napon vagy 1,0 mg/dl SC↑ az 1. napon vagy 20 mg/dl vagy 50% BUN↑ 1. napon
Fiaccadori [2000]	>50% SC↑, kivétel prerenális veseelégtelenség, vagy >1 mg/dl SC↑ ismert veseelégtelenségnél
Taylor [1998]	0,3 mg/dl SC↑

SC↑: szérum-kreatinin emelkedése, SC↑↑: szérum-kreatinin hirtelen emelkedése, BUN↑: szérum urea nitrogén emelkedése, BE: bazális érték, BE↑: bazális érték emelkedése, ARF: heveny veseelégtelenség

DOI: 10.14753/SE.2013.1831



1. ábra. A HVK gyakorisága és halálozása (Hoste EAJ et al. Crit Care Med 2008 után módosítva)

2.2 A heveny vesekárosodás súlyossági fokozatai

Jelenleg, több multicentrikus vizsgálattal bizonyítottan a **RIFLE** (**R** = risk, **I** = injury, **F** = failure, **L** = loss, **E** = end-stage renal disease) besorolás alkalmas az akut veseelégtelenség súlyossági fokának megítélésére (II. táblázat).

Ezt a súlyossági rendszert az ADQI és az AKIN a 2007-es hollandiai konferenciája után tovább finomítva létrehozta az AKIN- kritériumokat [Mehta RL et al. 2007] (2. ábra).

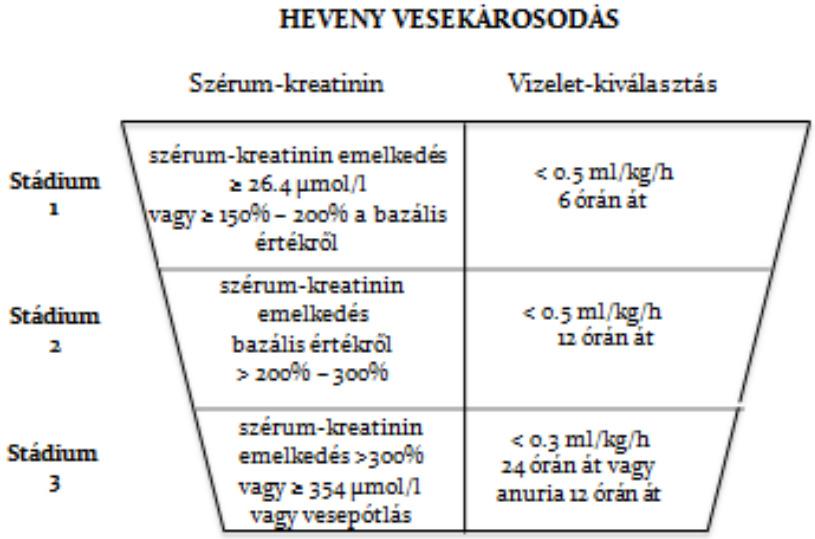
DOI: 10.14753/SE.2013.1831

II. táblázat. A heveny vesekárosodás súlyossági fokozatai (RIFLE) (Hoste EAJ et al. Critical Care 2006)

Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney (RIFLE) klasszifikáció

Osztályozás	Glomerulus filtrációs ráta	Vizeletelválasztás
Risk	Szérum kreatinin × 1,5	<0,5 ml/kg/óra x 6 óra
Injury	Szérum kreatinin × 2	<0,5 ml/kg/óra x 12 óra
Failure	Szérum kreatinin × 3, vagy szérum kreatinin ≥ 4 mg/dl akut emelkedéssel> 0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg/óra × 24 óra, vagy anuria × 12 óra
Loss	Perzisztáló heveny veseelégtelenség=teljes vesefunkció vesztés> 4 hét	
End-stage kidney disease	Végstádiumú veseelégtelenség> 3 hónap	

A konvencionális értékek SI rendszerbe történő átszámításához a 88,4-es szorzót kell használni. Amennyiben a bazális szérum-kreatinin érték nem ismert úgy számolható az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) képlettel a glomerulus filtrációs rátát 75 ml/min/1,73 m^2-nek feltételezve.
Risk: rizikó, Injury: károsodás, Failure: elégtelenség, Loss: elvesztés, End-stage Kidney Disease: végstádiumú vesebetegség



2. ábra. A heveny vesekárosodás súlyossági fokozatai (AKIN)

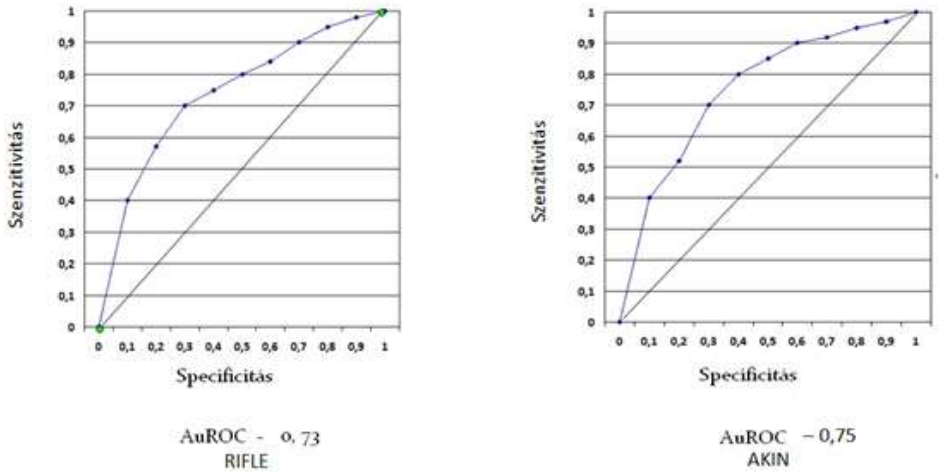
A napi gyakorlat szempontjából lényegében a RIFLE és az AKIN kritériumok megegyeznek, csupán három finom különbség van a két meghatározás között.

Az egyik különbség, hogy a HVK kimondásához, már kisebb szérum kreatinin emelkedés is elegendő az AKIN megfogalmazás szerint. A második különbség pedig, hogy az AKIN a diagnózisában bevezette az időtényezőt, melynek értelmében a kritériumoknak 48 órán át meg kell lenniük a diagnózis kimondásához. Harmadik változtatásként eliminálta a

„loss és ESRD” kategóriát, mert véleményük szerint ez a vesebetegség kimenetelét reprezentálja és nem a diagnózist. A vesepótló kezelésben részesülő beteg, függetlenül a szérum kreatinin és a diurézis mértékétől, HVK 3. stádiumúnak tekintendő.

Ha összehasonlítjuk a két kritérium rendszert, a Bagshaw tanulmány [Bagshaw et al. 2008b] alapján elmondhatjuk, hogy a RIFLE és az AKIN között sem szenzitivitásban, sem a mortalitásra gyakorolt prediktív értékük tekintetében nincs különbség.

Lopes és munkatársai [Lopes JA et al. 2008] álláspontja szerint az AKIN diagnosztikus szenzitivitása jobb (50,4% versus 43,8%, p = 0,018), azonban a RIFLE kritériumok kórházi halálozásra jellemző prediktív értékét nem javította (3. ábra). A két módszer gyakorlatilag azonos AuROC értéket mutatott a kórházi halálozás megjóslása terén. A kérdés eldöntéséhez még további tanulmányok szükségesek.



3. ábra. RIFLE és AKIN kritériumok kórházi halálozásra gyakorolt prediktív értéke (Lopes JA et al. Critical Care 2008 után módosítva)

Sajnos továbbra is a szérum-kreatinin szintjének emelkedése a HVK diagnózisának „gold standard”-ja. Ez nem optimális számunkra, mert sok problémát rejteget magában. A normál értéke széles skálán mozog, függően az életkortól, a nemtől, a diétától, az izomtömegtől, annak anyagcseréjétől, a betegek

gyógyszerelésétől, valamint a volumen-státuszától. Ráadásul a szérum-kreatinin szintje csak néhány napos késéssel éri el a megváltozott klinikai állapotnak megfelelő értéket és a vesefunkció több, mint 50 %-ának el kell vesznie, mielőtt az értéke emelkedni kezd, köszönhetően a magas renális tartaléknak [Devarajan P 2010].

A vesekárosodás prognózisának javításához szükség van a korai, azonnali diagnózisra, mert a HVK korai formája gyakran reverzibilis. Ráadásul közvetlen kapcsolat van a HVK tartama és annak halálozása között. A korai diagnózis lehetővé teszi az időbeli kezelés megkezdését és megelőzi a vesekárosodás további progresszióját. Ehhez szükség van a korai patogenezis megértésére, a klinikai lefolyás alaposabb megismerésére és emellett gondosan figyelnünk kell arra, hogy mit akar a vese üzenni nekünk.

2.3 A heveny vesekárosodás patofiziológiája

Az iszkémiás vesekárosodás gyakran több szervi elégtelenség részeként és szepszis következményeként alakul ki. Ezen dinamikus folyamat legfontosabb résztvevői a hemodinamikai változások és a gyulladás okozta endotheliális és epitheliális sejtkárosodás [Beige J et al. 2008, Szegedi J. 2008]. Adaptív állapotokban az epitheliális integritás helyreállásával regenerációhoz, vagy maladaptív állapotként krónikus veseelégtelenséghez vezet.

Az iszkémiás inzultus a citoszkeletális integritás és a sejt polaritás vesztését okozza. Ez a folyamat a proximális tubulus kefeszegélyét érintve, annak polaritás vesztéséhez és az adhéziós molekulák valamint a membrán proteinek kilépéséhez vezet. Súlyos károsodás esetén mind az életképes, mind az életképtelen sejtek lelökődnek és elhagyják a bazál membránt, amely az egyetlen barrier a filtrátum és a peritubuláris intersticium között (4. ábra).

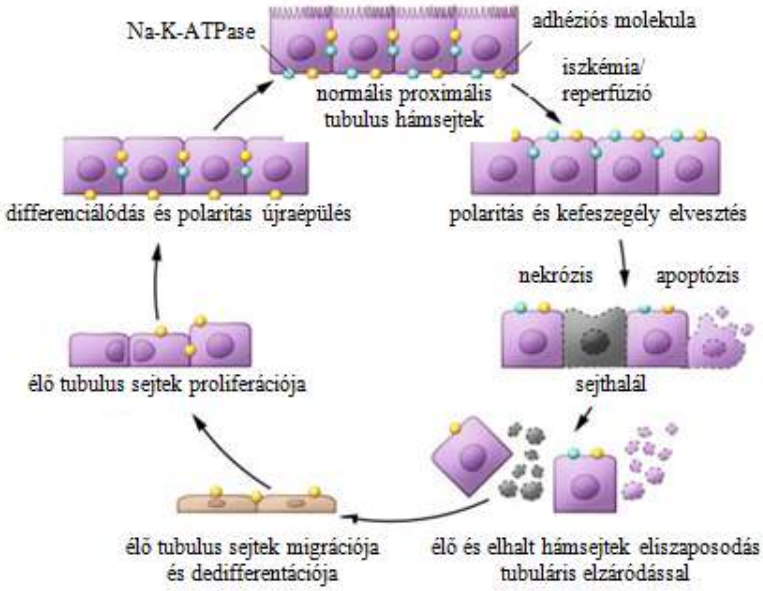
A sejtek és törmelékeik leválva a bazál membránról a fehérjékkel együtt dugót formálva elzárják a tubulusokat, ezáltal megnövelik az intratubuláris nyomást. A HVK a mediátorok nagy számának az aktivációját hozza létre, közülük a KIM-1 (kidney injury

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

molecula) és az NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) a leggyakoribb a proximális és disztális tubulus károsodásakor.

A biomarkerek korán a tubuláris sejtek polaritásának elvesztésekor megjelennek a szérumban és a vizeletben jelezve a korai strukturális károsodást, míg a glomerulus filtrációnak a csökkenése a sejthalál következményeként kialakuló tubuláris obstrukció létrejöttekor figyelhető meg. Ezen funkcionális károsodás késői markere a szérum kreatinin szintjének az emelkedése [Bonventre JV et al. 2011].

A strukturális korai biomarkernek és a funkcionális késői markernek a diagnosztikai megjelenése közötti idő az a relatíve szűk ablak, amelyet a terápiában illetve a megelőzésben érvényesítenünk kell.



4. ábra. A vesekárosodás patofiziológiája (Bonventre JV et al. J Clin Invest 2011 után módosítva)

2.4 A biomarkerek szerepe a diagnózisban és a prognózisban

Az utóbbi években számos tanulmány jelent meg a biomarkereknek a jelentőségéről a HVK korai diagnózisának a felállításában, valamint szerepükről a

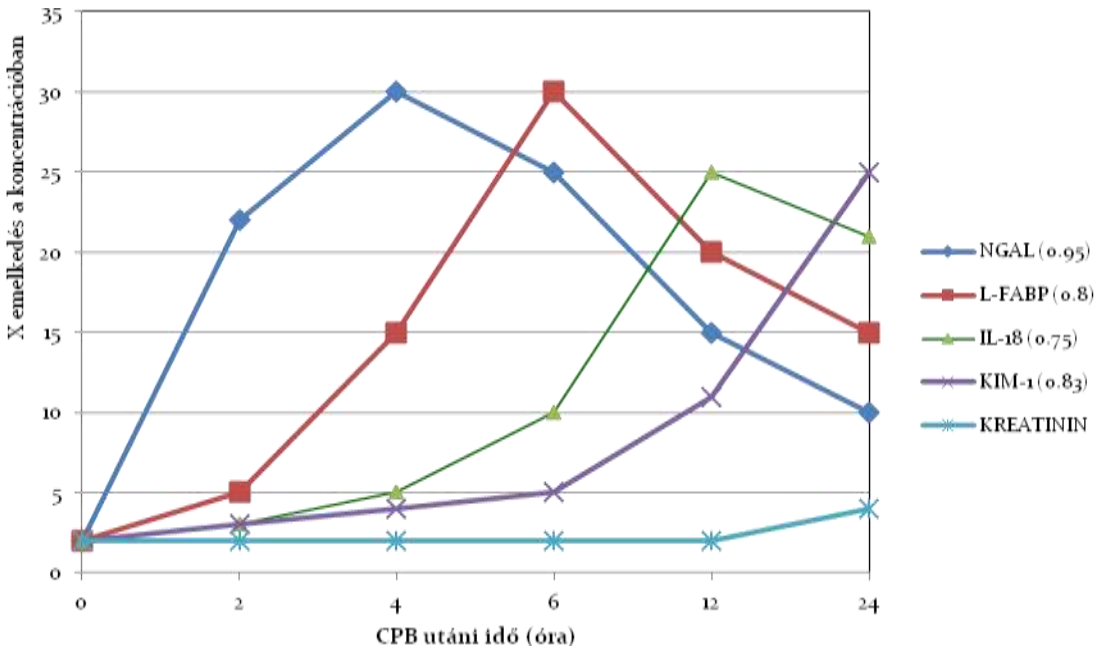
differenciál diagnosztikában és a prognosztikai értékének meghatározásában [Haase-Fielitz A et al. 2009].

A vese az NGAL termelődésének fő helye a károsodást követően. Szintje mind a szérumban, mind a vizeletben, időben szorosan korrelál, a kiválasztás független a volumen-hiánytól. Az eredmények azt mutatják, hogy a vizelet NGAL biológiailag alkalmas a strukturális HVK korai prediktív markerének [Nickolas TL et al. 2012]. A diagnosztikus szenzitivitása 0,76-0,89 a különböző klinikai állapotoktól függően [Haase M et al. 2009] (III. táblázat).

III. táblázat. Az NGAL diagnosztikus érzékenysége (Haase M et al. Am J Kidney Dis 2009 után módosítva)

Előfordulás (események száma/betegszám; tanulmányok száma)	**Szenzitivitás (95% CI)**	**Specificitás (95% CI)**	**DOR (95% CI)**	**AUROC (95% CI)**	**NGAL küszöbérték (ng/ml)**
HVK összes (487/2538; 19)	76,4 (70,1-81,6)	85,1 (76,6-90,9)	18,6 (9,0-38,1)	0,815 (0,732-0,892)	190,2 (122,8-257,2)
HVK szívsebészet (307/1204; 10)	75,5 (70,2-82,4)	75,1 (65,2-86,3)	13,1 (5,7-34,8)	0,775 (0,699-0,867)	273,6 (145,0-289,2)
HVK intenzíves betegnél (123/602; 5)	76,4 (59,9-87,5)	75,5 (52,2-89,7)	10,0 (3,0-33,1)	0,728 (0,615-0,834)	155,0 (150,8-169,0)
HVK kontrasztanyag után (34/191; 3)	77,8 (62,8-88,0)	96,3 (74,4-99,6)	92,0 (10,7-794,1)	0,894 (0,826-0,950)	100,0 (80,0-100,0)

HVK során az NGAL a legkorábban megjelenő biomarker, 6-24 órával korábban jelzi a strukturális károsodást, mint a szérum kreatinin érték [Parikh CR et al. 2011] (5. ábra).



5. ábra. Posztoperatív biomarkerek szintjének alakulása szívsebészeti műtéteket követően (Parikh et al. J Am Soc Nephrol 2011 után módosítva)

A biomarkerek elkülönítik a praerenális vesekárosodást a renális eredetűektől, mivel az előbbi állapotokban nem észlelték szignifikáns emelkedésüket sem a plazmában, sem a vizeletben [Nickolas TL et al. 2008].

Szemben a szérum kreatininnel a vesekárosodás összes biomarkere independens prediktora mind az intenzív osztályos, mind a kórházi tartózkodásnak és halálozásnak, továbbá a vesepótló kezelések szükségességének [Nickolas TL et al. 2012].

2.5 A heveny vesekárosodás gyakorisága

A diagnosztikus kritériumok finomításával fokozatosan növekedett a különböző tanulmányokban a HVK gyakorisága [Feest TG et al. 1993, Kellum JA & Hoste EA 2008, Silvester W et al. 2001]. 2002-től a RIFLE-kritériumok konszenzus definíciójának megalkotását követően, szinte valamennyi tanulmány ezt a meghatározást használta. 17 közlemény közel 100.000 beteg adatait vizsgálva a HVK gyakoriságát a vizsgálatba bevont beteganyagtól, a résztvevő intenzív osztályok

jellegétől, továbbá a beválogatási kritériumoktól függően 10,8 – 100% közöttinek találta (IV. táblázat). A tanulmányok egy része kis, cohort vizsgálat volt, másik része válogatott intenzív terápiás beteganyag adatait értékelte, továbbá nem vette figyelembe a vizelet-elválasztási kritériumokat, vagy pedig egy centrumban történt az adatgyűjtés. Ezek értékelhetősége ezáltal korlátozottnak tekinthető.

Az első nagy vizsgálat az ANZICS tanulmány volt [Bagshaw SM et al. 2008c], amely 2000-2005 között 57 intenzív osztály több mint 120 000 betegét vonta be a vizsgálatba és a RIFLE kritériumokat használva (mind a GFR, mind a vizelet-elválasztás alapján) mérte fel a HVK epidemiológiai adatait. A HVK-t a betegek intenzív osztályra történő felvételt követő első 24 órában 36,1%-nak találta. A demográfiai adatokat értékelve a HVK-ban szenvedő betegek idősebbek voltak és számos társbetegségük volt.

A RIFLE kategóriák súlyosbodásával lineáris emelkedés figyelhető meg a kórházi halálozásban, akár a szérum-kreatinin emelkedés, akár a vizelet kiválasztás csökkenését vették alapul. Hasonló tendencia volt megfigyelhető a hosszabb intenzív osztályos tartózkodás vonatkozásában is (6. ábra).

Az AKIN-kritériumokat figyelembe véve vizsgálatunkig mindössze két tanulmány [Ostermann M & Chang R 2008, Thakar CV et al. 2009] értékelte a HVK gyakoriságát.

Ostermann és munkatársai tíz év alatt a „Riyadh Intensive Care Program” adatbázisában összegyűlt 41.972 felnőtt beteg retrospektív analízisét végezték el, amely 19 Egyesült Királysági és 3 Németországi intenzív osztály beteganyagának adatait tartalmazta. A HVK előfordulását 35,4 %-nak találták, amely a különböző stádiumokra lebontva, HVK I. 19,1%, HVK II. 3,8% és HVK III. 12,5 % gyakoriságot mutatott. Az intenzív osztályos halálozás a HVK súlyossági fokozataival lineárisan emelkedett (7. ábra).

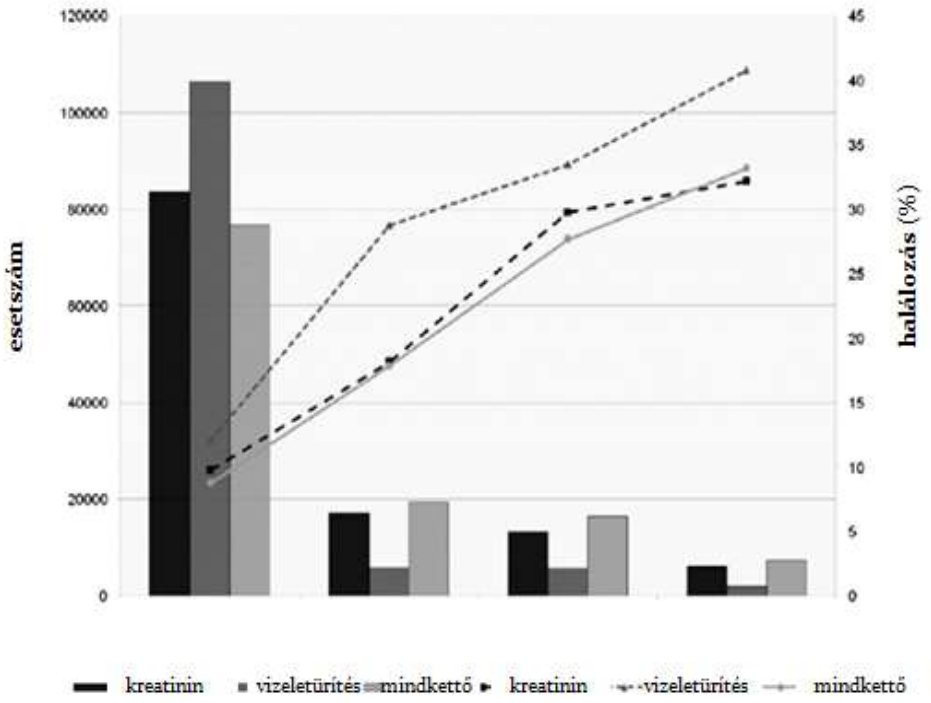
Thakar az amerikai intenzív osztályok beteganyagát vizsgálva, több mint háromszázezer beteget vont be az adatbázisba. Az intenzív osztályon kezelt betegek 22%-ában észlelte a HVK-t (HVK I. 17,5%; HVK II. 2,4%; HVK III. 2%). A betegek 16,3%-a az intenzív osztályos felvételt követő 48 órán belül, míg további 5,7% 48 órát követően felelt meg az AKIN kritériumoknak. A HVK súlyosságának növekedésével fokozódott a halálozási esélye a betegeknek: HVK I. OR 2,2 (95%-os CI 2,17-2,30); HVK II. OR 6,1 (95%-os CI 5,74-6,44); HVK III. OR = 8,6 (95%-os CI 8,07-9,15).

IV. táblázat. RIFLE-kritériumokon alapuló tanulmányok

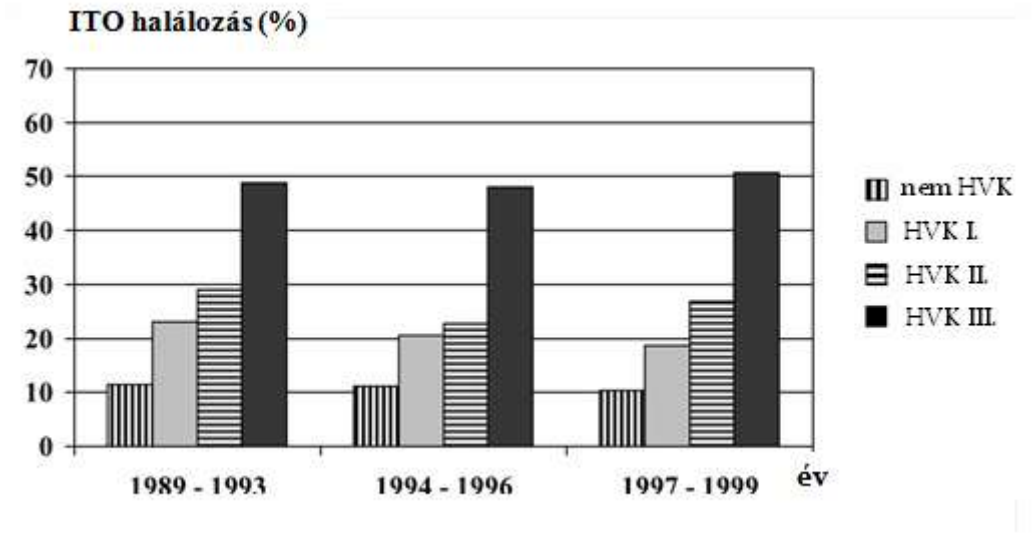
Első szerző	**Kohort**	**Betegszám eset**	**HVK %**	**Risk %**	**Injury %**	**Failure %**
Cruz [2007]	ICU	2,164	10,8	2,1	3,8	4,9
Heringlake [2006]	CS-ICU	29,623	16,0	9,0	5,0	2,0
Uchino [2005]	Kórház	20,126	18,0	9,1	5,2	3,7
Kuitunen [2006]	CS-ICU	813	19,1	10,8	3,4	4,9
Lopes [2011a]	BMT	140	33,5	13,5	10,0	14,3
Lopes [2006]	Égés	126	35,7	14,3	8,7	12,7
Ostermann [2008]	ICU	41,972	35,8	17,2	11,0	7,6
O Riordan [2007]	Máj Tx	359	35,9	-	10,9	25,1
Lopes [2009]	Sepsis	182	37,4	6,0	11,5	19,8
Lopes [2011b]	HIV-ICU	97	47,4	12,4	9,6	25,8
Ahlström [2009]	ICU	685	52,0	25,5	15,2	11,2
Guitard [2006]	Máj Tx	94	63,8	-	41,5	22,3
Hoste [2007]	ICU	5,383	67,0	12,4	26,5	28,1
Lin [2006]	ICU-ECMO	46	78,2	15,2	39,1	23,9
Abosaif [2005]	ICU-HVK	183	86,9	32,8	30,6	23,5
Bell [2005]	ICU-RRT	207	90,8	8,2	24,2	58,5
Maccariello [2007]	ICU-RRT	214	100,0	25,0	27,0	48,0

ICU: intenzív osztály, CS-ICU: szívsebészeti intenzív, BMT: csontvelő transzplantáció, ICU-ECMO: ECMO-val kezelt intenzíves betegek, ICU-RRT: vesepótló kezelésben részesülő intenzív osztályos beteg, ICU-HVK: heveny vesekárosodott intenzív osztályos beteg, Máj Tx: májtranszplantáció, HIV: human immunodeficiencia vírus

DOI: 10.14753/SE.2013.1831



6. ábra. A kórházi halálozás a RIFLE kritériumok összehasonlításában (Bagshaw SM et al. Nephrol Dial Transplant 2008 után módosítva)



7. ábra. Az intenzív osztályos halálozás a heveny vesekárosodás súlyossági fokozatainak függvényében (Ostermann et al. Critical Care 2008 után módosítva)

2.6 A heveny vesekárosodás kimeneti végpontjai

A HVK halálozásra gyakorolt hatását számos klinikai állapotban hasonlították össze, így szepszisben, a kontrasztanyag okozta nefropátiában, a nagysebészeti beavatkozásokat követően és a nefrotoxikus antibiotikumok alkalmazása mellett.

Néhány nagy tanulmány [Chertow GM et al. 1995, De Mendoca A et al. 2000, Lameire N et al. 2008, Liano F et al. 1998, Mehta RL et al. 2004, Metnitz PG et al. 2002, Neveu H et al. 1996, Paganini EP & Halstenberg WK 2000, Uchino S et al. 2005] következetesen és meggyőzően alátámasztotta, hogy a HVK jelentősen megnöveli a halálozást. Többtényezős logisztikus regressziós analízist használva meghatározták azokat a rizikó faktorokat, amelyek az HVK kialakulásában és halálozásában szerepet játszhatnak (V. táblázat). A feltűnően és következetésen megjelenő rizikó faktorokról – időskor, szepszis, malignus betegségek, lélegeztetés, magasabb szérum-kreatinin és urea nitrogén, a magasabb értékű állapotsúlyossági pontértékek, stb. – elmondható, hogy növelik a HVK halálozását és arra prediktív szereppel bírnak.

2.7 A szérum kreatinin minimális emelkedésének következményei

Az első tanulmányok egyikében Levy és munkatársai [Levy EM et al. 1996] vizsgálták a HVK és a halálozás kapcsolatát. Kontrasztanyagos vizsgálatok során igazolták, hogy már 25%-os emelkedése a szérum-kreatininnek ötszörösére növeli a halálozási valószínűségét.

Chertow és munkatársai [Chertow GM et al. 2005] közel 20.000 beteg adatait értékelve arra az eredményre jutottak, hogy 0,3 - 0,4 mg/dl emelkedése a szérum-kreatininnek 70%-al magasabb esélyt jelentett a halálozásra a normálértékű szérum-kreatininnel bíró betegekkel szemben.

Más kutatók a kongesztív szívelégtelenségben szenvedő és a szívsebészeti beavatkozáson átesett betegeknél találtak hasonló összefüggést [Ricci Z et al. 2008, Ronco C et al. 2010]. Brown koronária-bypass műtétes betegeknél [Brown JR et al. 2006] értékelte a prognosztikus jelentőségét a különböző perioperatív szérum-kreatinin küszöbértékeknek. Összehasonlítva a 25%-nál kisebb szérum-kreatinin emelkedést az 50-90%-os emelkedett értékűekkel azt találta, hogy a 90 napos halálozás vonatkozásában 6,6-szoros a halálozási esélye a magasabb értékűeknél. A szerzők a 25-40%-os emelkedéshez hasonlítva nem találtak szignifikáns különbséget.

Az említett tanulmányok egyértelműsítették a vesefunkcióban bekövetkező szérum-kreatinin érték minimális változásának potenciális jelentőségét. Mindezek alapján javasolta az ADQI az HVK definíciójának az egységesítését és a RIFLE kritérium rendszer létrehozását.

Amennyiben a RIFLE vagy az AKIN kritériumokat az orvostudomány számára hosszútávon akarjuk elfogadtatni, szükséges azok használhatóságának és érvényességének bizonyítása. Egy nagy, 5383 intenzív osztályra felvett beteg adatbázisát vizsgáló tanulmány [Hoste EAJ et al. 2006] során a „Risk” stádiumú betegeknél a kórházi halálozás esélye nem volt szignifikáns. A statisztikai szignifikancia az „Injury” (OR 1,40; 95% CI 1,02-1,88) és a „Failure” (OR 2,7; 95% CI 2,03-3,55) csoportnál jelentkezett. Az, hogy milyen mértékben használhatóak a RIFLE és az AKIN kritériumok és melyiket alkalmazzuk, akkor dönthetjük el, ha a tanulmányokban kellőképpen figyelembe vesszük a vizelet-elválasztási kritériumokat is. Ez azonban további vizsgálatokat igényel a jövőben.

2.8 Heveny vesekárosodás értékelése krónikus veseelégtelenségben

A krónikus veseelégtelenségben (KVE) szenvedő betegek a tanulmányokban a heveny vesekárosodott betegek jelentős hányadát képviselik. A PICARD tanulmányban [Mehta RL et al. 2004] a betegek egyharmada legalább IV. stádiumú KVE-ban

szenvedett. Hasonlóan a BEST [Uchino S et al. 2007] vizsgálatban a betegek 30%-nak már korábban károsodott vesefunkciója volt.

Érdekes, hogy néhány tanulmány azt igazolta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél az HVK KVE talaján alakult ki, kisebb volt a halálozás, mint a nem krónikus veseelégtelenségben szenvedőknél. A PICARD tanulmányban a KVE-ben szenvedő betegek kórházi halálozási esélye 45%-al kisebb volt (95% CI 16-51%), de ezt a BEST tanulmány nem támasztotta alá. A magasabb bazális szérum-kreatinin szintnél (krónikus veseelégtelenség) kialakuló HVK-t követően alacsonyabb volt a halálozás. Az okok, amivel ezt a látszólag paradox felismerést magyarázni tudjuk, a malnutrició (alacsonyabb szérum-kreatinin az alacsonyabb izomtömeg miatt) lehet, másrészt a kísérő betegségek szerepe lehet fontos tényező, mely nem került összehasonlításra.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

V. táblázat. A heveny vesekárosodás halálozásának rizikó tényezői

Irodalom	Beteganyag	Halálozás (%)	HVK fogalma	Halálozási rizikótényező
Liano [1998]	Kórház	53	sz-kreatinin nő legalább 2 mg/dl-el	coma, lélegeztetés, oliguria, hipotenzió,
Chertow [1995]	Intenzív	70	dialízis igény	lélegeztetés, malignitás, nem légzőrendszeri szervelégtelenség
Neveu [1996]	Intenzív	59	sz-kreatinin emelkedés legalább 3,5 mg/dl vagy BUN legalább100 mg/dl vagy 100%-s kreatinin emelkedés	szepszis, lélegeztetés, oliguria, súlyossági score, felvétel előtti állapot
Paganini [2000]	Intenzív	67	dialízis igény	férfi nem, lélegeztetés, hematológiai eltérés, bilirubin> 2,0 mg/dl, műtét hiánya, több szervi elégtelenség, emelkedett kreatinin és BUN
Chertow [1995]	RCT	36	sz-kreatinin emelkedés >1,0 mg/dl	férfi nem, lélegeztetés, oliguria, miokardiális infarktus, stroke/görcs, alacsony szérum-bikarbonát
Metnitz [2002]	Intenzív	63	dialízis igény	lélegeztetés, újraélesztés, metabolikus acidózis/alkalózis kezelés
Mehta [2004]	Intenzív	52	BUN >40 mg/dl vagy kreatinin >2,0 mg/dl, KVE esetén a kreatinin emelkedés >1,0 mg/dl	időskor, férfi nem, szervelégtelenség, magasabb BUN, alacsony kreatinin, oliguria, magasabb szívfrekvencia.
Lins [2004]]	Intenzív	51	sz-kreatinin emelkedés legalább 2 mg/dl, CKD esetén a kreatinin emelkedés >50%	idős kor, alacsony sz-albumin, magasabb INR, lélegeztetés, krónikus szívelégtelenség, magasabb sz-bilirubin, szepszis, hipotenzió.
Uchino [2005]	Intenzív	60	BUN >84mg/dl vagy oliguria <200ml/12ó	idős kor, lélegeztetés, súlyosabb állapot, szepszis, hematológiai betegség, hepatorenális szindróma
Chertow [2005]	Intenzív	37	sz-kreatinin emelkedés >0,5mg/dl vagy CKD esetén 1,0mg/dl	idős kor, májelégtelenség, szepszis, magasabb BUN

RCT: randomizált kontrollált tanulmány

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

2.9 Vesepótló kezelések

A fellépő akut vesekárosodás akkor igényel vesepótló kezelést, ha a beteg glomeruláris filtrációs rátája (GFR) akutan lecsökken, valamint fennáll a ténye, vagy veszélye a klinikailag szignifikáns mértékű toxikus anyag felszaporodásnak, illetve folyadék túltöltésnek. A gyakorlatban azonban elfogadottak az úgynevezett konvencionális indikációk az akut veseelégtelenség kezelése során, amelyek eredetük szerint lehetnek renálisak és nem renálisak (VI. táblázat).

Az indikációk mérlegelése során általános elfogadott szabály, hogy egy indikáció megléte esetén mérlegelendő, kettő indikáció esetén egyértelműen, több indikáció együttes fennállása során pedig már a határértékek elérése előtt megkezdendő a vesepótló kezelés. A vesepótló kezelés megkezdésének elbírálásakor mindig számításba kell venni a beteg klinikai állapotát, az állapot romlásának ütemét, a társbetegségeket és egyéb tényezőket (például tervezett műtéti beavatkozás)[Bobek I & Medve L 2010].

A folyamatos vesepótló kezelések nem renális indikációjának köre még kellően nem megalapozott. Jelenleg csupán a folyadékegyensúly szoros kontrolljára és a biológiailag aktív anyagok eltávolítására korlátozódik.

Az első nagy multicentrikus, randomizált, kontrollált tanulmányt a VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network végezte 1164 beteg bevonásával 2003 és 2007 között [VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008]. A konvencionális intermittáló (IHD és SLED) technikákat hasonlították össze a nagy dózisú folyamatos kezelésekkel (CRRT). A nagy dózisú, folyamatos vesepótló kezelés nem csökkentette a halálozást, nem javította a vesefunkció visszatérését és a szervelégtelenségek számát. Egyedüli előnye volt, hogy a hemodinamikai stabilitása jobb volt a betegeknek. Így, jelen ismereteink szerint, a folyamatos kezelések a hemodinamikailag instabil betegeknél indokoltak.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

VI. táblázat. A vesepótló kezelések indikációja (Medve L et al. New Medicine 2010)

RENÁLIS INDIKÁCIÓ	NEM RENÁLIS INDIKÁCIÓ
NEM OBSTRUKTÍV OLIGURIA (vizelet kiválasztás <200 ml/12 h) vagy anuria	**MÉRGEZÉS** dializálható ágenssel (gyógyszer, méreg)
PROGRESSZÍV AZOTÉMIA, még klinikai jelek nélkül (vér urea> 30 mmol/l vagy vér urea nitrogén> 100 mg/l)	**HIPERTERMIA** (mag hőmérséklet> 39,5 °C)
METABOLIKUS ACIDÓZIS, gyógyszeres terápiára refrakter	**NAGY MENNYISÉGŰ VÉRKÉSZÍTMÉNY IGÉNY** koagulopátiában, amelynek során fennáll a tüdőödéma/ ARDS veszélye
URÉMIÁS SZERVI TÜNETEK megléte: enkefalopátia, miopátia, perikarditisz, urémiás diatézises vérzés	
HIPERKALÉMIA, gyógyszeres terápiára refrakter (plazma K^+ > 6,5 mol/l, vagy gyorsan emelkedik)	
PROGRESSZÍV SÚLYOS HIPER/ HIPONATRÉMIA (Na^+ > 160 vagy <115 mmol/l)	
KLINIKAILAG SZIGNIFIKÁNS SZERVI ÖDÉMA, főleg tüdőödéma	
INTRAVASZKULÁRIS FOLYADÉK-TÚLTÖLTÉS, amely gyógyszeres terápiára refrakter	

2.9.1 A vesepótló kezelés megkezdésének időzítése

Az irodalomban megkülönböztetnek úgynevezett korai és késői kezdést az urea, a kreatinin szintjétől, illetve a vizelet mennyiségétől függően. Az utóbbi időkben számos tanulmány igazolta, hogy a korán megkezdett akut vesepótló kezelés előnnyel járhat, növelheti a betegek túlélési esélyét.

A legnagyobb vizsgálat Ostermann és munkatársa [Ostermann M & Chang RWS 2009] 40.000 heveny vesepótló kezelést igénylő akut vesekárosodott beteget magába foglaló analízise. A betegeknek, akik az HVK 3. stádium előtt kaptak vesepótló

kezelést, szignifikánsan alacsonyabb volt az intenzív osztályos halálozásuk, mint azoknak, akik teljesítették az AKIN kritériumok 3-as fokozatát (49,8% versus 64,6%; p <0,0001). Ez a tendencia megfigyelhető volt az intenzív osztályos tartózkodásban is (49,8% versus 56,3%), noha a különbség nem volt szignifikáns (p = 0,05). Azoknál a betegeknél, akiknél az RRT megkezdése utáni 48 órás időszakban többszervi elégtelenség alakult ki szignifikánsan magasabb volt az intenzív osztályos halálozás. Hasonló tendenciát észleltek, amikor az RRT megkezdésekor mért pH értéket hasonlították össze a vesepótlás elindítását követő napon mért pH értékkel. Azoknál, akiknél a pH értéke csökkent magasabb volt a halálozás, szemben azokkal, akiknél nem változott vagy emelkedett (VII. táblázat). Ez annak a bizonyítékaként fogható fel, hogy az intenzív osztályos betegségek természete dinamikus állapottal jellemezhető, amely nemcsak a kezelés megkezdésének idejétől és az állapotsúlyossági mutatóktól, hanem számos egyéb tényezőtől is függ. A vesepótló kezelések korai elkezdésének potenciális előnyével szemben mindig mérlegelni kell a hipotenzió okozta elméleti rizikót, az alvadásgátlás következtében fenyegető vérzést, a centrális véna bemenet okozat mechanikai és fertőzéses szövődményeket.

Jelenleg az akut veseelégtelen betegek kezelésének megkezdésére általánosságban a krónikus betegek ellátása során elfogadott konvencionális kritériumok érvényesek. Mivel a korábban felsorolt potenciális szövődmények következményei súlyosabb intenzív ellátásra szoruló betegek esetében, a kezelést érdemes még azok kialakulása előtt megkezdeni [Medve L et al. 2010a].

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

VII. táblázat. Az RRT megkezdésekor mért paraméterek és az intenzív osztályos halálozás (Ostermann and Chang Critical Care 2009 után módosítva)

Paraméterek az RRT napján	**Gyakoriság n (%)**	**Intenzív osztályos halálozás n (%)**	**p érték**	**OR (95% CI)**
Szérum kreatinin (µmol/l)				
≤200	456 (24,7%)	255 (55,9%)	≤500 vs. > 500	
>200-500	1064 (57,6%)	609 (57,2%)	< 0,0001	
>500	278 (15,1%)	102 (36,7%)		2,27 (1,75-2,96)
≤309	953 (51,6%)	564 (59,2%)	< 0,0001	
>09 (50 adat hiányzik)	848 (45,9%)	404 (47,6%)		1,59 (1,32-1,92)
Szérum pH				
<7,2	397 (21,5%)	294 (74,1%)	(<7,2 vs.	
7,2 – 7,35	675 (36,5%)	385 (74,1%)	≥7,2) < 0,0001	
>7,35 (28 adat hiányzik)	747 (40,4 %)	299 (40,0 %)		0,32 (0,25-0,42)

2.9.2 Az alkalmazott kezelési dózis

A vesepótló kezelés dózisának klasszikus fogalma a salakanyagoktól, mérgektől megtisztított vér mennyiségét jelenti. Gyakorlatilag a CRRT során az alacsony molekulasúlyú anyagok klírenszét jól tükrözi az eltávolított folyadék mennyisége, azaz az ultrafiltrátum és dializátum összmennyisége.

A korábbi tanulmányok szerint az ultrafiltrátum mennyiségének növelése javította a betegtúlélést, azonban nem találtak különbséget a veseműködés visszatérte tekintetében a csoportok között. Ezek alapján vetődött fel először, hogy szepszisben a nagyobb, azaz 45 ml/tskg/óra ultrafiltrációs dózis alkalmazása előnnyel járhat [Ronco C et al. 2000].

Az utóbbi időben publikált nagy multicentrikus tanulmány azonban nem támasztotta alá ezt a felvetést [Ali T et al. 2007]. A nagydózisú vesetámogató kezelések nem csökkentették a mortalitást, nem javították a vesefunkció visszatérését, és nem csökkentették a nem renális eredetű szervelégtelenségek számát, szemben a hagyományos dózisú kezelésekkel. A nagy, multicentrikus vizsgálat (RENAL study) is

ez utóbbi tanulmány észleléseit támasztotta alá és erősítette meg [The Renal Replacement Investigators 2009].

A mai gyakorlatban ≥20 ml/kg/óra az ajánlott minimális dózis a folyamatos technikák (CVVH, CVVHD, CVVHDF), illetve 1,2 Kt/V (állandó x idő/megtisztított térfogat) a napi intermittáló dialízis (IHD) során az intenzív terápiás osztályon.

2.9.3 Kezelés befejezésének időzítése

Számos tényező befolyásolhatja a kezelés befejezését, illetve az alkalmazott modalitás megváltoztatását. Idetartoznak a betegfüggő (hemodinamikai stabilitás, volumen státusz, vizelet mennyisége), illetve egyéb tényezők (rendelkezésre álló személyzet, költség, rendszer bealvadása). A vesepótló kezelés mindaddig folytatandó, amíg az akut veseelégtelenséghez vezető tényezők fennállnak [Gibney RT et al. 2008].

2.9.4 A vesepótló kezelések típusai

A HVE vesepótló kezelése magában foglalja a peritoneális dialízist, az intermittáló dialízist és a folyamatos vesepótló technikákat [Medve L et al. 2010b] (VIII. táblázat).

VIII. táblázat. A vesepótló kezelések fajtái

Peritoneális dialízis	**Intermittáló kezelések**	**Folyamatos kezelések**
	Másnaponta végzett vesepótlás	Veno-venózus hemofiltráció
	Naponta végzett vesepótlás	Veno-venózus hemodialízis
	Kiterjesztett napi dialízis	Veno-venózus hemodiafiltráció
Új terápiás eljárások		
	Tartós alacsony hatékonyságú dialízis	„High flux” dialízis
		Nagy volumenű hemofiltráció

Az akut peritoneális dialízis a fejlődő országokban fontos kezelési forma, de ma már egyéb körülmények között nem korszerű eljárás.

Az intermittáló vesepótló kezelések közül a naponta végzett hemodialízis (Daily Intermittent Hemodialysis) 4-6 órán át folytatott modalitást jelent. Hosszabb ideig tartó változata a kiterjesztett napi dialízis (nemzetközi néven Extended Daily Dialysis), amelyet naponta 6-10 órán át végzünk. A másnaponta végzett hemodialízist (nemzetközi néven Alternat Daily Hemodialysis) típusosan 4 órán át heti 3-4 alkalommal végezzük, mely napjainkban csak a krónikus veseelégtelenség kezelésére ajánlott [Mehta RL et al. 2007].

A modalitások másik nagy csoportja a folyamatos vesepótló kezelések (CRRT), amelyeket folyamatosan, megközelítőleg naponta 24 órán végzünk arterio-venózus vagy veno-venózus katéteren át, lényegesen alacsonyabb véráramlással, mint IHD esetén.

A CRRT leggyakrabban alkalmazott szubmodalitásai a folyamatos veno-venózus hemofiltráció (CVVH), folyamatos veno-venózus hemodialízis (CVVHD) és a folyamatos veno-venózus hemodiafiltráció (CVVHDF). A CRRT lassúbb oldott anyag klírenszt biztosít az IHD-hez képest, de a 24 órás teljes klírensz meghaladja az IHD-t, különösen a nagy molekulasúlyú anyagok (pl. citokinek) tekintetében.

A CRRT során a folyadék sokkal lassabban ürül ki, a kezelés általában folyamatos alvadásgátlást igényel (potenciális vérzési rizikó) és figyelembe kell venni, hogy az extracorporális rendszer folyamatosan más anyagokat is eltávolít, melynek következményes veszélye lehet az elektrolit- és tápanyaghiány, a terápiás szint alatti antibiotikum koncentráció.

Új terápiás eljárások közül a tartós, alacsony-hatékonyságú dialízis (nemzetközi néven Slow Low Efficiancy Dialysis) említendő, ahol a kezelés időtartama 10-24 óra.

A „continuous high flux dialysis” (CAVHFD/CVVHFD) esetén magas permeabilitású membránt használunk.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

A „continuous high volume hemofiltration” (HVCVVH) a CVVH egyik formája, amelynél a hemofilter felülete nagy, így alkalmas a 35 ml/kg/óránál magasabb ultra filtráció elérésére is.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

3 CÉLKITŰZÉS

3.1 Téma indoklása

A HVK gyakorisága az évek során fokozatos emelkedést mutat. Leggyakrabban az intenzív osztályokon a több szervi elégtelenség részeként találkozunk vele. Ez nagy terheket ró mind az intenzív osztályok személyzetére, mind annak költségeire.

Jelenleg vita folyik a nefrológiai és az intenzív terápiás szakmai szervezetek között abban a kérdésben, hogy ki végezze a vesepótló kezelést, kinek a feladata legyen az indikációjának a felállítása és a kezelés felügyelete. Mi intenzív terápiás orvosok azzal érvelünk, hogy például a lélegeztetési igény esetén sem kell pulmonológus szakorvosi vélemény az indikáció felállításához és a kezelési kompetencia is a mi kezünkben van, addig miért kivétel ez alól az elégtelen vese szervpótlásának a problémaköre.

A veseelégtelenség megítélése egy komplex feladat, amelyet az intenzív osztályon fekvő beteg általános állapotának, homeosztázisának számos tényezője befolyásol. Ezen állapot felmérése, követése pedig az intenzív terapeuták kötelessége.

A két diszciplína képviselői között évek óta húzódó vitának hátrányai az intenzív osztályokon és az ott kezelt betegeken csapódnak le. Vannak osztályok, akik maguk végzik a vesepótló kezeléseket, több éves, évtizedes gyakorlattal rendelkeznek. Másokhoz a közelükben lévő dialízis centrumok nefrológus orvosai mennek kezelni a beteget. Legrosszabb esetben mobil szolgáltatók látják el ezt a feladatot, az esetek többségében az általuk megjelölt időpontokban. Legtöbb esetben nem az intenzív szakorvos választhatja meg a kezelési modalitást vagy annak paramétereit, amelyek az instabil beteg számára döntő fontossággal bírnak. A választhatóság kérdésében mindig a költségek a döntő tényezők. A kezelési költségek csak a dialízis központok és a mobil szolgáltatók számára kerülnek megtérítésre, mely jelentős bevételi forrást jelent számukra. A szakmai érveken túl ez is jelentős tényező, hogy nem akarják átengedni ezt a területet az intenzív terapeuták számára. Érzékelhetően nagy a zűrzavar.

A magyarországi intenzív osztályokon a korábbi években nem történt felmérés a HVK epidemiológiai adatainak feldolgozására. Nem ismerjük a HVK morbiditási és mortalitási jellemzőit.

Nincsenek egységes kezelési elveink. Nem alkalmazunk betegség specifikus invazív- vagy non-invazív monitorozást.

Nincsenek standardizált akut vesepótló kezelési módszerek a magyarországi intenzív osztályokon.

Nincs meghatározva és biztosítva az a feltétel rendszer, amely a HVK intenzív osztályos ellátásához szükséges.

Igen nagy problémát jelent a vesepótló kezelések finanszírozottságának hiánya, amely nagy terheket ró a hazai intenzív osztályok működési költségeire.

A doktori disszertáció alapjául szolgáló munka célkitűzése az ismertetett körülményekből adódott.

3.2 Célkitűzés

Reprezentatív minta kiválasztása után meghatározni, AKIN kritériumok alapján, a HVE hazai intenzív osztályos előfordulását, annak intenzív osztályos- és kórházi tartózkodásra és halálozásra kifejtett hatását.

Megvizsgálni azokat a kiváltó tényezőket, amelyek a HVK rizikó faktorai lehetnek Magyarországon.

Felmérni a HVK kezeléséhez elengedhetetlen vesepótló kezelések napi osztályos gyakorlatát.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

Meghatározni azokat a teendőket, amelyekkel a jövőben javítani tudnánk elsősorban a hazai intenzív osztályokon a heveny vesekárosodott betegek ellátását.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

4 MÓDSZEREK

4.1 Betegek és alkalmazott módszerek

4.1.1 A vizsgálatban résztvevők

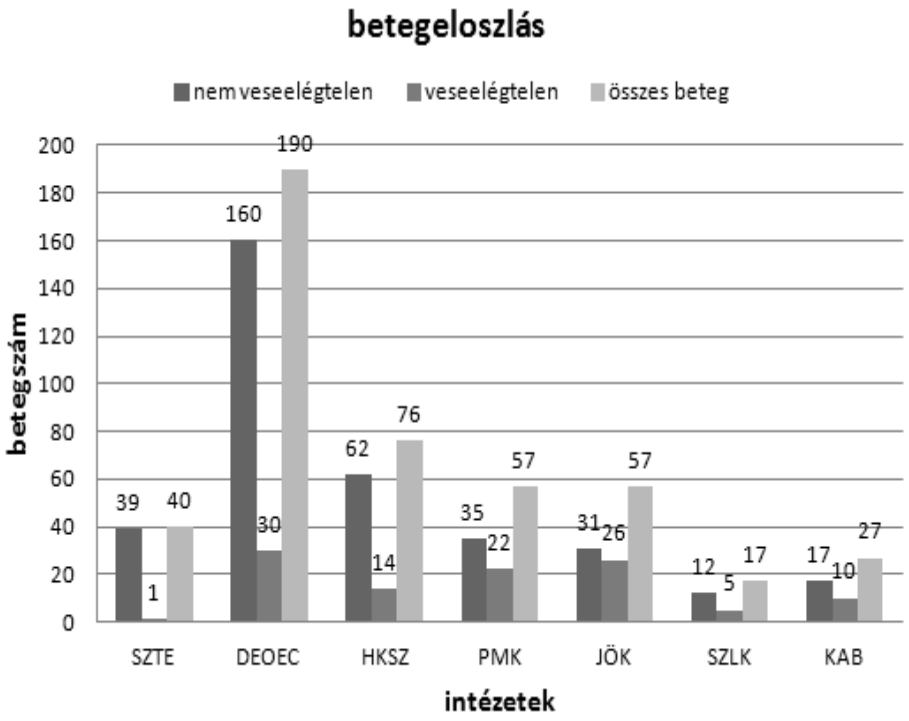
A vizsgálatba a magyarországi intenzív terápiás ellátási struktúráját leginkább reprezentáló, multidiszciplináris, általános, nem szívsebészeti intenzív osztályokat válogattunk be. Az ÁNTSZ 2008. évi intenzív terápiás összesítője alapján, figyelembe véve a betegforgalmi adatokat, veseelégtelenség tekintetében reprezentatívnak tarthattuk a vizsgálatot, ha abban részt vesz két egyetemi klinika intenzív osztálya, három megyei, súlyponti kórház illetve kettő városi kórház intenzív osztálya. Ezért a vizsgálatba az alábbi centrumokat vontuk be:

- Szent Györgyi Albert Klinikai Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék (SZTE).
- Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszéke (DEOEC),
- Hetényi Géza Megyei Kórház, Szolnok (HKSZ),
- Petz Aladár Megyei Kórház, Győr (PMK),
- Jávorszky Ödön Kórház, Vác (JÖK)
- Szent Lukács Kórház, Dombóvár (SZLK),
- Dr. Kenessey Albert Kórház, Balassagyarmat (KAB).

Az adatgyűjtést 2009. október 01. és november 30. között végeztük két hónapos időtartamban. Az intenzív osztályok által bevont betegek intézményi szintű lebontását a 8. ábra mutatja.

Az etikai hozzájárulások megszerzését követően analizáltuk a demográfiai adatokat a morbiditási tényezőket és a kimeneti végpontokat a 459 intenzív osztályra felvett felnőtt betegeknél.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831



8. ábra. A tanulmányban résztvevő intézetek betegeinek megoszlása

A tanulmány két hónapos időszakában minden újonnan felvett beteget prospektíven regisztráltunk és követtük a kórházi távozásáig vagy haláláig.

A HVK meghatározásához és a súlyossági fokának besorolásához az Acute Kidney Injury Network (AKIN) konszenzusának kritériumait alkalmaztuk.

Heveny vesekárosodottnak tekintettük a beteget, ha szérum kreatinin emelkedése nagyobb volt, mint 26,4 µmol/l, vagy az indulási értékhez képest a növekedése 150-200 % volt 6 órán keresztül. Vizelet ürítés alapján ez 0,5 ml/tskg/óra alatti diurézist jelentett, legalább 6 órán át.

A HVK súlyossági fokának a besorolásához az Acute Kidney Injury Network (AKIN) konszenzusának kritériumait alkalmaztuk. HVK I. súlyosságúnak tekintettük a beteget, ha a szérum kreatinin szint emelkedése 26,4 µmol/l vagy annál nagyobb volt, vagy a kiindulási értékhez képest a növekedés 150-200% volt, vagy a diurézis 0,5

ml/tskg/óránál kisebbnek bizonyult 6 órán át. HVK II. esetében a szérum kreatinin emelkedése az alap értéket tekintve, nagyobb volt, mint 200-300% vagy a diurézis kisebb volt, mint 0,5 ml/tskg/óra 12 órán át. HVK III. besorolás a szérum kreatinin szintnek a kiindulási értékről történő nagyobb, mint 300% vagy 354 µmol/l fölé emelkedését jelentette.

A vesepótló kezelésben részesülő betegeket, ha diurézisük 24 órán át 0,5 ml/tskg/óra alatt volt és azokat is, akik legalább 12 órán keresztül anúriások voltak a legsúlyosabb csoportba soroltuk.

A vizsgálatból kizártuk a 18 év életkor alattiakat, a krónikus végstádiumú veseelégteleneket, a korábban már dializált betegeket, a vese-transzplantáción átesetteket és a terheseket.

4.1.2 Adatgyűjtés

Rögzítésre kerülő kiindulási adatok az intenzív osztályos felvétel napján:

- nem,
- életkor,
- kórházi felvétel ideje,
- az intenzív osztályos felvétel ideje,
- premorbid vesefunkció (kórházi felvétel előtti),
- SAPS II pontérték [Le Gall JR et al. 1993]
- SOFA [Vincent JL et al. 1996] (renális, non-renális) pontérték,
- vér urea és kreatinin szintje, és
- az elsődleges felvételi diagnózis.

A HVK-t kiváltó tényezőket listából lehetett kiválasztani, mely 7 lehetőséget kínált (egy betegnél több kórok is jelölhető volt):

- szeptikus sokk,
- kardiogén sokk,

- hipovolémia,
- gyógyszer- indukálta veseelégtelenség,
- obstruktív uropátia,
- nagy sebészeti beavatkozás, és
- egyéb tényezők.

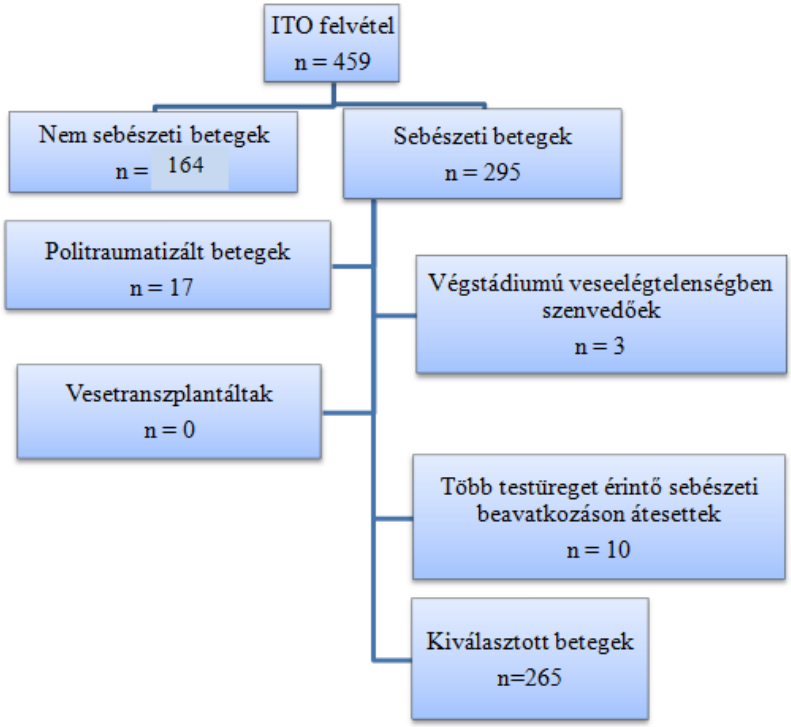
Amennyiben a beteg vesepótló kezelést igényelt intenzív osztályos tartózkodása alatt, azt is egy menüből lehetett kiválasztani: folyamatos vagy intermittáló technika. Ezen belül rögzítettük, hogy hemodialízis, hemofiltráció, vagy a kettő kombinációja, a hemodiafiltráció történt-e. Ezt követően a vesepótlás dózisát (kezelési gyakoriság, ultrafiltráció mértéke) is felvettük.

A lélegeztetési és a vazoaktív kezelési igényt, az ITO tartózkodási időt, a morbiditási és mortalitási mutatókat és a vesepótlás igényét az intenzív osztályról történő távozás napján mértük fel. Rögzítésre került a kórházból történő távozás napja, valamint a kimenetel is.

Az adatokat elektronikusan, előre elkészített, Excell-alapú adatgyűjtő rendszerben rögzítettük, amelyet a vizsgálatban résztvevő központok rendelkezésére bocsátottunk. Minden centrum feltöltötte az adatokat, majd e-mailben továbbította, az adott beteg kórházi távozását követően, a szervező központnak.

Az adatbázisunkat analizáltuk a sebészeti beavatkozások szempontjából is. A cohort tanulmány 459 betegéből kizártuk a nem sebészeti beavatkozáson átesetteket (n=164), a dialízis kezelést igénylő végstádiumú veseelégteleneket (n=3), elméletileg a vesetranszplantáltakat (n=0), a politraumatizáltakat (n=17) és a több testüregi műtéti beavatkozáson átesett pácienseket (n=10). Az így maradt 265 beteget csoportosítottuk a szérum kreatinin/vizelet-kiválasztás alapján az AKIN stádiumokba és az intenzív osztályos tartózkodás alatt elért legmagasabb AKIN stádium alapján értékeltük (9. ábra).

DOI: 10.14753/SE.2013.1831



9. ábra. Az Intenzív Terápiás Osztályra felvett betegek és a posztoperatív heveny vesekárosodás vizsgálatába bevont betegek megoszlása.

4.1.3 Statisztikai analízis

A kiválasztott betegcsoportok esetében a leíró statisztikai elemzéseket SPSS for Windows 15.0 szoftvercsomaggal végeztünk. Az értékek normál megoszlás esetén átlag-értékként, aszimmetrikus megoszlásnál medián értékként lettek megadva. A szórást az első esetben a standard deviáció (SD), az utóbbi esetben az interquartilis tartomány jellemezte. A különböző csoportok átlagértékeit a kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, míg a középértékeket a Kolmogorov-Smirnov teszttel, a gyakorisági értékeket pedig a chi-négyzet teszttel.

Többszörös logisztikus regressziós analízist végeztünk az HVK és a halálozás független rizikó tényezőinek meghatározásához (forward, conditional). A bevont változók az alábbiak voltak: életkor, nem, vazopresszor-igény, HVK stádiumok, SOFA, SAPS II, az intenzív osztályra történő felvételkor mért szérum-kreatinin, valamint annak maximális értéke az intenzív osztályon történő tartózkodás alatt, a sebészeti/nem

sebészeti beteg, különböző ápolást indokoló betegségek, szepszis, vazopresszor alkalmazás és lélegeztetési igény. A megoszlás jellemzésére a standard hibát (SE), a 95% confidencia intervallumot (CI 95%), a Wald-teszt és az esélyhányados (odds ratio – OR) értékét adtuk meg.

Minden esetben statisztikailag szignifikánsnak tekintettük a különbséget, ha $p < 0,05$ értékű volt.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

5 EREDMÉNYEK

5.1 A heveny vesekárosodás epidemiológiája

5.1.1 A heveny vesekárosodás előfordulásának általános jellemzői

Összesen 459 beteget (életkor 59,6±16,2 év, férfi/nő 258/101) vontunk be a tanulmányba. A betegek alapjellemzőit a IX. táblázat tartalmazza.

IX. táblázat. A heveny vesekárosodott betegek alapjellemzői

Paraméterek	Összes beteg	HVK	nem-HVK	p - HVK vs. nem-HVK
Betegszám eset (%)	459	112 (24,4)	347 (75,6)	
Életkor (év), átlag±SD	59,6 ± 16,2	64,9 ± 14,4	57,6 ± 16,3	p <0,001
SAPS II. score, medián (IQR)	28 (16, 46)	47,5 (33, 59)	22 (14, 38)	p <0,001
SOFA score, medián (IQR)	4 (1, 7)	6 (4, 9,25)	2 (1, 5,5)	p <0,001
$SOFA_{non\ renal,}$ medián (IQR)		6 (3, 9)		
Sze-kreatinin ITO felvételkor (umol/l), medián (IQR)	76 (59, 103)	117,5 (81, 205)	70 (57, 87)	p <0,001
Sze-kreatinine csúcs-koncentráció (umol/l), medián (IQR)	80 (61, 112)	165,5 (112, 274)	71 (58, 89)	p <0,001
Lélegeztetési igény esetszám (%)	200 (43,6)	84 (75)	116 (33,4)	p <0,001
Lélegeztetési napok, medián (IQR)	3 (1, 7)	3,5 (2, 11)	2 (1, 7)	0,177
Vazopresszor igény esetszám (%)	100 (21.8)	58 (51,8)	42 (12,1)	0,002
Vazopresszor órák, medián (IQR)	49 (24, 96)	48 (24, 99)	63 (18, 92)	0,619

Mivel nem volt szignifikáns különbség a vizsgált paraméterekben a nemek vonatkozásában, ezért a további analízis során összevontan elemeztük a nők és a férfiak adatait.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

A HVK gyakorisága az intenzív osztályon kezelt betegeknél 24,4% -osnak (120 beteg) bizonyult. A HVK különböző súlyossági fokozatainak megoszlása: HVK I. 11,5% (53 beteg), HVK II. 5,5% (25 beteg), HVK III. 7,4% (34 beteg).

A HVK-t szenvedett betegek átlagéletkora (64,9 vs. 57,6, p <0,001) magasabb és az általános állapotuk az ITO felvétel napján súlyosabb volt (SAPS II. 47,5 vs. 22, p <0,001, SOFA 6 vs. 2, p <0,001), összehasonlítva a HVK-ban nem szenvedő intenzíves betegekkel.

Az intenzív osztályos ellátás alatti lélegeztetési igény magasabb volt a vesekárosodásban szenvedőknél (75,0% vs. 33,4%, p <0,001). Hasonló különbség volt megfigyelhető a vazopresszor szükségletben is (51,8% vs. 12,1%, p=0,0018).

5.1.2 A heveny vesekárosodás etiológiai tényezői

Az intenzív osztályos felvétel oka 64,3 %-ban sebészeti beavatkozás volt (leggyakrabban a gastrointesztinális rendszer műtétei), amelyet az ideggyógyászati megbetegedések, a kardiovaszkuláris állapotok, a tüdőbetegségek és a trauma követett (X. táblázat).

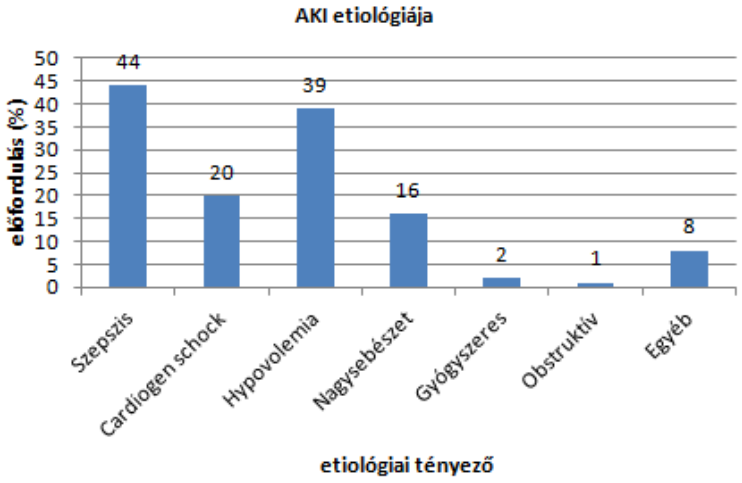
DOI: 10.14753/SE.2013.1831

X. táblázat. A heveny vesekárosodás közvetlen okai

ITO felvétel oka	**Összes beteg (459)**	**nem-HVK (347)**	**HVK**				**p - HVK vs. nem-HVK**
			HVK I. (53)	HVK II. (25)	HVK III. (34)	HVK összes (112)	
Sebészeti	295 (64%)	241 (69%)	27 (24%)	17 (15%)	10 (9%)	54 (48%)	< 0,001
Nem sebészeti	164 (36%)	106 (31%)	26 (23%)	8 (7%)	24 (22%)	58 (52%)	
Kardiovaszkuláris	84 (18%)	60 (17%)	8 (7%)	6 (5%)	10 (9%)	24 (21%)	0,417
Légzőrendszer	67 (15%)	57 (16%)	6 (5%)	0	4 (4%)	10 (9%)	0,086
Malignus tumorok	126 (27%)	111 (32%)	9 (8%)	5 (4%)	1 (1%)	15 (13%)	0,002
Gasztrointesztinális	135 (29%)	92 (27%)	20 (18%)	12 (11%)	9 (8%)	41 (37%)	0,136
Neurológiai	85 (19%)	72 (21%)	11 (10%)	1 (1%)	1 (1%)	13 (12%)	0,067
Traumatológiai	50 (11%)	42 (12%)	6 (5%)	1 (1%)	1 (1%)	8 (7%)	0,184
Egyéb	63 (14%)	42 (12%)	4 (4%)	7 (6%)	9 (8%)	20 (18%)	0,182

A HVK közvetlen kiváltó tényezőit elemezve elmondhatjuk, hogy az esetek többségében a szepszis (44%) volt az elsődleges kiváltó tényező, melyet a hipovolémia (39%) követett, míg a kardiogén sokk 20%-ban, a gyógyszer okozta 2 %-ban fordult elő (10. ábra).

DOI: 10.14753/SE.2013.1831



10. ábra. A heveny vesekárosodás etiológiai tényezői

5.1.3. A heveny vesekárosodás hajlamosító tényezői

Logisztikus regressziós analízist végeztünk a HVK-ra hajlamosító tényezők analízisére az összes potenciálisan befolyásoló változó bevonásával. A vizsgált tényezők között a vazopresszor kezelés, a SAPS II score, az intenzív osztályos felvételkor mért szérum-kreatinin érték és a szepszis független rizikó faktort jelentett valamennyi HVK stádium kialakulásában (XI. táblázat). Hasonló megoszlást találtunk, amikor a független rizikó tényezőket értékeltük a 3. stádiumú HVK kialakulásában.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

XI. táblázat. Logisztikus regressziós analízis a heveny vesekárosodás rizikó faktorainak elemzésére

	Tényezők	Kitevő	SE	Wald teszt	p érték	Odds arány	95% CI	
							alsó	felső
HVK összes	Vazopresszor kezelés	2,727	0,680	16,078	<0,001	15,290	13,930	16,650
	SAPS II score	0,040	0,017	5,554	0,018	1,041	1,007	1,075
	Sze-kreatinin ITO felvételkor	0,008	0,002	18,517	<0,001	1,008	1,004	1,012
	Szepszis	1,980	0,544	13,225	<0,001	7,242	6,234	8,250
HVK III.	Vazopresszor kezelés	2,186	0,593	13,579	<0,001	8,897	7,711	10,083
	SAPS II score	0,018	0,008	5,694	0,017	1,018	1,002	1,034
	Sze-kreatinin ITO felvételkor	0,007	0,002	14,375	<0,001	1,007	1,003	1,011
	Szepszis	1,574	0,500	9,907	0,002	4,827	3,827	5,827

SE, standard error; 95% CI, 95% confidencia intervallum

5.1.3 A vesepótló kezelések igénye

A 112 veseelégtelen betegből 34 szenvedett a III. súlyossági fokozatú HVK-ban, HVK-k közül 17 beteg (50%) részesült vesepótló kezelésben. A 131 kezelésből 64,8% intermittáló hemodialízis (IRRT) volt, melyet a naponta végzett kezelés dominált, a másod naponta végzett kezeléssel szemben.

A folyamatos vesepótló kezelésről (CRRT) a hemodinamikai állapot stabilizálódásával minden esetben intermittáló modalitásra váltottak. A választott folyamatos forma túlnyomóan (93,5%) a hemodiafiltráció volt. Az átlagosan alkalmazott filtrációs dózis 20 ml/kg/óra-nak mutatkozott (XII. táblázat).

XII. táblázat. A vesepótló kezelések megoszlása

RRT igény (db)	HVK I.	HVK II.	HVK III.
IRRT	0	0	85
IHD	0	0	75
ADHD	0	0	10
CRRT	0	0	46
CVVH	0	0	0
CVVHD	0	0	3
CVVHDF	0	0	43
Összes	0	0	131

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

5.1.4 A vesekárosodás kimeneti végpontjai

A heveny vesekárosodott betegeknél mind az intenzív osztályos (29,3% vs. 9,5%, p <0.001), mind a kórházi halálozása (39,3% vs. 16,1%, p <0,001) szignifikánsan magasabb volt a nem vesekárosodott betegekéhez hasonlítva.

A HVK-val intenzív osztályra került betegeknél az átlagos intenzív osztályos tartózkodás 120%-al (4,5 vs. 2 nap, p <0,0001), a kórházi 35%-al (13,5 vs. 10 nap, p=0,005) nyúlt meg a nem vesekárosodottakéhoz viszonyítva.

Heveny vesekárosodott betegek intenzív osztályos (39,3% vs. 9,5%, p <0,001) és az összhalálozása (49,1% vs. 16,1%, p <0,001) szignifikánsan magasabb volt, mind a vesekárosodásban nem szenvedőké (XIII. táblázat).

XIII. táblázat. A heveny vesekárosodás kimeneti végpontjai

Paraméterek	**Összes beteg**	**nem-HVK**	**HVK**				**p – HVK összes vs. nem-HVK**
			HVK I.	HVK II.	HVK III.	HVK összes	
ITO-s napok, medián (IQR)	2 (2,5)	2 (2,4)	4 (2,8)	5 (3,14)	6 (2,18)	4,5 (2,13)	<0,001
Kórházi napok, medián (IQR)	11 (7,16)	10 (7,14)	14 (5,18)	12 (7,24)	14 (4,29)	13.5 (5,20)	0,015
Összhalálozás eset (%)	111 (24 ,2)	56 (16,1)	19 (35,9)	11 (44)	25 (73,5)	55 (49,1)	<0,001
ITO halálozás esetszám (%)	77 (16,8)	33 (9,5)	14 (26,4)	10 (40)	20 (58,8)	44 (39,3)	<0,001
Kórházi halálozás esetszám (%)	34 (7,4)	23 (6,6)	5 (9,4)	1 (4,0)	5 (14,7)	11 (9,8)	0,301

A logisztikus regressziós analízist elvégezve az életkor, a lélegeztetés, a SOFA score és az HVK 3 stádium független rizikó tényezőt mutatott az intenzív osztályos halálozás viszonylatában. A kórházi halálozás szempontjából csak a magasabb életkor, a vazopresszor kezelés igénye és az ideggyógyászati betegségek jelentettek független rizikó tényezőt (XIV. táblázat).

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

XIV. táblázat. Logisztikus regressziós analízis az intenzív osztályos és kórházi halálozásra

	Tényezők	Coefficient	SE	Wald test	P value	Odds Ratio	95% CI alsó	95% CI felső
ITO halálozás	Életkor	0,023	0,009	6,151	0,013	1,023	1,005	1,041
	Lélegeztetés	1,976	0,371	28,382	<0,001	7,217	6,475	7,959
	SOFA	0,212	0,042	25,572	<0,001	1,236	1,152	1,320
	HVK Stádium 3	1,317	0,439	9,012	0,003	3,731	2,853	4,609
Kórházi halálozás	Életkor	0,052	0,021	6,335	0,012	1,053	1,011	1,094
	Vazopresszor kezelés	1,481	0,532	7,763	0,005	4,398	3,334	5,462
	Neurológiai betegségek	1,416	0,707	4,018	0,045	4,122	2,708	5,536

SE, standard error; 95% CI, 95% confidencia intervallum

5.2 A posztoperatív heveny vesekárosodás

5.2.1 A betegek jellemzői

Az intenzív osztályra a tanulmány időszaka alatt felvett 459 betegből 265 teljesítette a beválogatási kritériumokat. A műtét utáni időszakban 48 (18,1%) betegnél fejlődött ki a HVK valamelyik formája.

A HVK-ban szenvedő betegek idősebbek voltak (67 vs. 61 év, p=0,002) és magasabb volt a szérum-kreatinin szintjük az intenzív osztályra történő felvételük alkalmával (110 vs. 67 μmol/l, p <0,001), mint a nem vesekárosodottaknak. Az heveny vesekárosodott betegek állapota súlyosabbnak bizonyult (medián SAPS II 40 vs. 18, p <0,001, SOFA 5 vs. 2 p <0,001) és többen igényeltek lélegeztetést (60,4% vs. 18%, p=0,002) és a vazopresszor adását (50% vs. 6,5%, p <0,001). A HVK csoportban a szepszis gyakrabban fordult elő (45,8% vs. 2,3%, p <0,001). A betegek jellemzői összefoglalva a XV. táblázatban láthatóak.

XV. táblázat. A posztoperatív heveny vesekárosodott betegek alapjellemzői

Paraméterek	**Összes beteg**	**HVK**	**nem-HVK**	**p érték**
Betegszám (esetszám)	265	48	217	
Életkor (év), medián (IQR)	63 (52, 71)	67 (58, 77)	61 (50, 70)	0,002
SAPS II. score, medián (IQR)	21 (12, 34)	40 (29, 57)	18 (12, 28)	<0,001
SOFA score, medián (IQR)	2 (1, 5)	5 (3, 9)	2 (1, 4)	<0,001
ITO felvételi szérum-kreatinin (µmol/l), medián (IQR)	72 (57, 89)	110 (78, 156)	67 (56, 84)	<0,001
Szérum-kreatinin csúcs-koncentr. (µmol/l), medián (IQR)	74 (59, 96)	148 (111, 225)	67 (57, 85)	<0,001
Lélegeztetés, esetszám (%)	68 (25,7%)	29 (60,4%)	39 (18%)	0,002
Vazopresszor adása, esetszám (%)	38 (14,3%)	24 (50%)	14 (6,5%)	<0,001
Szepszis, esetszám (%)	27 (10,1%)	22 (45,8%)	5 (2,3%)	<0,001

5.2.2 A posztoperatív heveny vesekárosodás gyakorisága

48 (18,1%) betegnek volt HVK-ja az intenzív osztályos tartózkodása alatt. Az AKIN kritériumok alapján 27 beteg (10,2%) volt az 1-es, 11 (4,2%) a 2-es és 10 beteg (3,8%) a 3-as stádiumban. A 3. stádiumú betegek közül fele (4/10) részesült a vesepótló kezelések valamelyik formájában.

5.2.3 A posztoperatív heveny vesekárosodás kimeneti végpontjai

Az HVK összhalálozása 39,6% (HVK I: 25,9%, HVK II: 40%, HVK III: 54,5%), míg az intenzív osztályos halálozása 33,3% (HVK I: 18,5%, HVK II: 10%, HVK III: 54,5%) volt. A HVK bármelyik stádiuma szignifikánsan növelte mind az intenzív osztályos (33,3% vs. 6,9%, p <0,001), mind a kórházi (39,6% vs. 8,8%, p <0,001) halálozást a vesekárosodásban nem szenvedőkhöz képest. A HVK az intenzív osztályos tartózkodást 200%-al (6 vs. 2 nap, p <0,0001), míg a kórházit 80%-al (18 vs. 10 nap, p <0,001) növelte (XVI. táblázat).

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

XVI. táblázat. A posztoperatív heveny vesekárosodás kimeneti végpontjai

Paraméterek	**HVK**	**nem-HVK**	**p érték**
ITO-s napok medián (IQR)	6 (3, 17)	2 (2, 3)	<0,001
Kórházi napok medián (IQR)	18 (12, 24)	10 (8, 14)	<0,001
ITO-s halálozás eset (%)	16 (33,3%)	15 (63,9%)	<0,001
Kórházi halálozás eset (%)	2 (4,2%)	4 (1,8%)	<0,001
Összhalálozás eset (%)	19 (39,6%)	19 (8,8%)	<0,001

5.2.4 Heveny vesekárosodás a különböző műtétek függvényében

A különböző műtéti típusoknak megfelelően vizsgáltuk a HVK előfordulását és a betegek jellemzőit a vesekárosodott és vesekárosodás nélküli csoportokban. Az adatokat az XVII. táblázatban összegeztük. A HVK sokkal nagyobb gyakorisággal fordult elő az intraabdominális műtéteknél (53,9%, p <0,001), mint a koponyaűri- (12,9%), mellüregi- (2,0%) vagy a testüregen kívül végzett műtéti beavatkozásoknál (10%).

XVII. táblázat. Műtéti típusok szerinti kimeneti végpontok

Paraméterek	Koponyaűri beavatkozás		Mellkas sebészet		Hasi sebészet		Testüregen kívüli műtét	
	HVK	Nem HVK	HVK	Nem HVK	HVK	Nem HVK	HVK	Nem HVK
Betegszám (%)	5 (12,9%)	34 (87,1%)	1 (2%)	50 (98%)	39 (26,9%)	106 (73,1%)	3 (10%)	27 (90%)
Lélegeztetett beteg, eset (%)	2 (40%)	23 (67,6%)	0	2 (4%)	25 (64,1%) p <0,001	13 (12,3%)	2 (66,6%) p=0,009	1 (3,7%)
Vazopresszort igénylők, eset (%)	2 (40%)	5 (14,7%)	0	2 (4%)	21 (53,9%) p <0,001	7 (6,6%)	1 (33,3%) p=0,008	0
Szeptikus betegek, eset (%)	0	0	0	0	20 (51,3%) p <0,001	4 (3,8%)	2 (66,6%) p=0,009	1 (3,7%)
ITO tartózkodás medián (IQR)	4 (3, 13)	2 (2, 4)	7 (5, 9)	2 (2, 2)	3 (7, 18) p <0,001	2 (2, 3)	6 (4, 12)	2 (2, 2)
Kórházi tartózkodás (nap) medián (IQR)	19 (4, 24)	12 (6, 16)	11 (10, 12)	10 (8, 11)	18 (13, 24) p <0,001	11 (9, 14)	18 (16, 29)	7 (5, 14)
ITO halálozás eset (%)	3 (60%)	10 (29,4%)	0	0	12 (30,7%) p <0,001	4 (3,8%)	1 (33,3%)	1 (3,7%)
Kórházi halálozás eset (%)	0	3 (8,8%)	0	0	3 (7,7%) p=0,03	1 (0,9%)	0	0
Össz halálozás eset (%)	3 (60%)	13 (38,2%)	0	0	15 (38,5%) p <0,001	5 (4,7%)	1 (33,3%)	1 (3,7%)

5.2.5 Az intenzív osztályos halálozást és a heveny vesekárosodás kialakulását befolyásoló tényezők

Logisztikus regressziós analízist végeztünk a HVK gyakoriságának hajlamosító tényezőire (XVIII. táblázat). Az analizált paraméterek közül a vazopresszor kezelés, az intenzív osztályos felvételkor mért szérum-kreatinin szint és a szepszis független rizikó tényezőt jelent a HVK kialakulására. A sebészeti beavatkozások többváltozós

analízisekor az intraabdominális műtét független rizikó faktort jelentett az HVK vonatkozásában (OR: 2,558; CI: 1,75 – 3,366; p=0,020). A logisztikus regressziós analízis az életkort, a vazopresszor kezelést, a SAPS II. score-t és s szérum-kreatinin csúcskoncentrációját értékelte független rizikó tényezőként az intenzív osztályos halálozásnak.

XVIII. táblázat. Logisztikus regressziós analízis a posztoperatív heveny vesekárosodás kialakulását és az intenzív osztályos halálozását befolyásoló tényezők elemzésére

	Tényezők	**Koefficiens**	**SE**	**Wald teszt**	**p érték**	**Odds ráció**	**95% CI**	
							alsó	**felső**
HVK kialakulása	Életkor	0,047	0,017	7,961	0,005	1,048	1,014	1,082
	Sze-kreatinin az ITO felvételkor	0,035	0,007	24,589	<0,001	1,035	1,021	1,047
	Szepszis	2,379	0,721	10,889	0,001	10,791	9,353	12,233
	Vazopresszor kezelés	2,277	0,586	16,065	<0,001	9,751	8,579	10,923
ITO halálozás	Idegsebészet	1,968	0,576	12,036	0,001	7,157	6,005	8,309
	Életkor	0,039	0,019	4,316	0,038	1,040	1,002	1,078
	Vazopresszor kezelés	0,010	0,003	10,065	0,002	1,010	1,004	1,016
	SAPS II score	0,047	0,012	14,994	<0,001	1,048	1,024	1,072
	Sze-kreatinin csúcs-koncentráció	0,007	0,002	8,034	0,005	1,007	1,003	1,011

5.2.6 A heveny vesekárosodás műtétek szerinti megoszlása és kimenetele a hasi sebészeti betegeknél.

Tekintettel arra, hogy a HVK előfordulása az intraabdominális sebészeti beavatkozásoknál magasabbnak bizonyult más területeken végzett műtétekkel szemben, megvizsgáltuk, hogy vajon befolyásolja-e a hasüregen belüli különböző beavatkozási típus az HVK megoszlását (XIX. táblázat). Az eredményekből kitűnik, hogy a hasüregben a különböző területeken végzett műtéti beavatkozások gyakorisága nem különbözik a HVK kialakulása szempontjából. A műtéti indikációt jelentő diagnózisok közül az ileus és az üreges szervek perforációja miatt végzett műtéteknél szignifikánsan

magasabb a HVK előfordulása. Ez valószínűleg annak a következménye, hogy ezen beavatkozások sürgősségi műtétek voltak, ahol a betegek műtéti előkészítése nem volt teljesen megfelelő.

XIX. táblázat. A heveny vesekárosodás megoszlása a különböző hasi sebészeti beavatkozások és a műtétet indokoló diagnózisok függvényében.

Hasüregi műtét	**Összes beteg**	**Nem HVK**	**HVK I.**	**HVK II.**	**HVK III.**	**HVK összes**	**p érték**
Gyomor-vékonybél (eset) (%)	35 (24,1%)	25 (71,4%)	5 (14,3%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)	10 (28,6%)	nemHVK vs. HVK összes p=0,7899
Vastagbél-végbél (eset) (%)	61 (42,1%)	44 (72,1%)	10 (16,4%)	3 (4,9%)	4 (6,6%)	17 (27,9%)	
Hasnyálmirigy-, máj és epeút (eset) (%)	40 (27,6%)	32 (80,0%)	4 (10,0%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)	8 (20,0%)	nemHVK vs. HVK III. p=0,9142
Egyéb (eset) (%)	9 (6,2%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	0	4 (44,4%)	
Összes (eset) (%)	145 (100%)	106 (73,1%)	20 (13,8%)	10 (6,9%)	9 (6,2%)	39 (26,9%)	
Leggyakoribb diagnózisok							nemHVK vs. HVK összes p=0,0043 daganat vs. ileus p=0,0035 perf vs. daganat p=0,0107
Ileus (eset) (%)	13 (9,0%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	8 (61,5%)	
Perforáció (eset) (%)	17 (11,7%)	8 (47,1%)	3 (17,7%)	3 (17,7%)	3 (17,7%)	9 (52,9%)	
Gyulladás/tályog (eset) (%)	23 (15,9%)	17 (73,9%)	4 (17,4%)	2 (8,7%)	1 (4,4%)	7 (30,4%)	
Daganat (eset) (%)	77 (53,1%)	65 (84,4%)	8 (10,4%)	4 (5,2%)	0	12 (15,6%)	
Egyéb (eset) (%)	15 (10,3%)	11 (73,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	

5.2.7 Az intenzív osztályos felvételkor mért szérum kreatinin szint és a heveny vesekárosodás kapcsolata.

Az irodalmi és saját eredményekből is ismert, hogy az intenzív osztályos felvételkor mért szérum kreatinin érték független rizikótényező a HVK kialakulására. Ezen megfontolásból kiindulva felvetődött az a gondolat, hogy a hasi sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél nézzük meg jelent-e fokozott rizikót a felvételkor észlelt, a laboratóriumi limit alatti és feletti szérum-kreatinin érték a HVK gyakoriságának alakulására.

A patológiás laboratóriumi értékhatárnak nőknél a 90 µmol/l feletti, míg férfiaknál a 110 µmol/l feletti értéket tekintettük. 110 betegnek volt a szérum kreatinin értéke a patológiás szint alatt, HVK-knál a későbbiekben az intenzív osztályos tartózkodás során 14,5%-ban alakult ki HVK. Ugyanakkor a 39 HVK-s beteg 58,9%-ban a felvételekor fiziológiás szérum kreatinin értéke volt (XX. táblázat)

XX. táblázat. A heveny vesekárosodás gyakorisága és kimenete az intenzív osztályos felvételkor észlelt szérum-kreatinin szint függvényében hasi sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél.

Paraméterek	**Sze-kreatinin szint a laboratóriumi határ alatt**	**Sze-kreatinin szint a laboratóriumi határ felett**	**p érték**
Nem HVK (eset)	94	12	p <0,001
HVK összes (eset)	16	23	
ITO tartózkodás (nap) medián (IQR)	2 (2;4)	3 (2;7)	p=0,251
Kórházi tartózkodás (nap) medián (IQR)	12 (9;18)	12 (10;15)	p=0,648
ITO-s halálozás (eset)	10/110	5/35	p=0,3794
Kórházi halálozás (eset)	3/100	1/30	p=0,9261

Az intenzív osztályos felvételkor mért fiziológiás és patológiás, laboratóriumi határhoz viszonyított szérum kreatinin érték a kimeneti végpontok tekintetében nem jelentett szignifikáns különbséget.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

6 MEGBESZÉLÉS

A mindennapi gyakorlatban a HVK diagnózisának a “gold standardja” a szérum kreatinin abszolút értéke, amely azonban rossz nekünk és számos problémát generál. Egyik legnagyobb problémája, hogy normál értéke széles skálán mozog, függően az életkortól, a nemtől, a diétától, az izomtömegtől, annak anyagcseréjétől, a beteg gyógyszerelésétől és a volumen-státusztól. A másik jelentős tényező, hogy a szérum-kreatinin csak néhány napos késéssel éri el a megváltozott klinikai állapotnak megfelelő értéket. Köszönhetően a magas vese tartaléknak a vesefunkció több mint 50%-a elveszik mikorra az érték emelkedni kezd. Chertow 0,3 mg/dl-es szérum-kreatinin emelkedésnél hétszeres [Chertow GM et al. 2005], Brown 50%-os emelkedésnél hétszeres [Brown JR et al. 2006] és Levy 25%-os emelkedésnél hatszoros [Levy EM et al. 1996] halálozási esélynövekedést talált vizsgálata során.

A HVK korai felismerése nagyon fontos tényező, mert ebben a stádiumban még gyakran reverzibilis és a korai diagnózis lehetővé teszi az adekvát kezelés időbeni megkezdését és megelőzi a vesekárosodás további progresszióját [Keyes R & Bagshaw SM 2008, Kolhe NV et al. 2008]. Az állatkísérletek igen szűk terápiás ablak mellett szólnak [Devarajan P 2010].

A funkcionális markereken (szérum-kreatinin, diurézis) kívül szükség van olyan biomarkerekre, amelyek segítségével lehetőség van a HVK korai felismerésére, lehetőség nyílik a differenciál diagnózisra a prerenális, volumenbevitelre reagáló állapot, a bizonyosan strukturális HVK és a KVE között.

A HVK biomarkerei - NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18 - most válnak használhatóvá, köszönhetően az eddig megjelent klinikai tanulmányoknak [Cruz et al. 2010]. Sajnálatos, hogy a magas áruk miatt Magyarországon jelenleg alig hozzáférhetőek.

A modern tudomány eszközei izgalmas időszakot hoznak számunkra a HVK kimenetének javítására. A jövőben számos prospektív, randomizált, multicentrikus

tanulmány szükséges a biomarkerek klinikai alkalmazásának és használatának meghatározásához.

A HVK megnövekedett gyakorisága az évek során növekvő tendenciát mutat. Ez elsősorban annak köszönhető, hogy az orvostudomány, ezen belül az intenzív terápia, fejlődésével a betegek átlagéletkora fokozatos emelkedik, sokkal súlyosabb az állapotuk, továbbá a kórházi felvételük során több kísérő betegséggel bírnak [Bagshaw SM et al. 2008a, Bagshaw SM et al. 2008b, Lopes JA et al. 2008, Ostermann M & Chang R 2008, Thakar CV et al. 2009, Lopes JA & Jorge S 2011a,]. Saját multicentrikus vizsgálatunk [Medve L et al. 2011] is alátámasztja és összhangban van ezen megállapításokkal. Ma már a HVK túlnyomóan a több szervi elégtelenség részeként jelenik meg az intenzív terápiás gyakorlatban [Coca SG 2010].

A különböző tanulmányok a HVK gyakoriságát nagyon széles skálán írják le (5,2% – 67,2%) [Ali T et al. 2007] köszönhetően a korábban nem egységes nomenklatúrának, az intenzív osztályok jellegének és a betegek felvételét indokoló diagnózisnak [Cruz DN & Ronco C 2007]. A konszenzus meghatározások révén – RIFLE v. AKIN – lehetőség nyílt a prospektív, multicentrikus epidemiológiai tanulmányok elvégzésére, az azokból származó adatok nemzetközi összehasonlítására. Az új meghatározások megfogalmazása óta alig néhány év telt el, ezért nem rendelkezünk nagy irodalmi háttérrel és igen szegényes az értékelhető adatbázis.

Mindössze két tanulmányt végeztek a mi vizsgálatunkig, amely az AKIN kritériumok alapján dolgozta fel a HVK előfordulási gyakoriságát [Ostermann M & Chang R 2008, Thakar CV et al.2009], azt 22% - 35,5%-nak találva. A gyakoriságot súlyossági fokozatokra felbontva a HVK I: 17,5% - 19,1%, HVK II: 2,4% - 3,8% és a HVK III: 2% - 12,5%-nak bizonyult.

Joannidis M és munkatársai által végzett retrospektív analízis a SAPS 3 adatbázist elemezte az AKIN kritériumok tükrében, és a HVK gyakoriságát 28,5%-ban találta, amely nagyon közel áll a mi adatunkhoz (24,4%) [Joannidis M et al. 2009]. Amíg ők

nem láttak különbséget a HVK I. és II. incidenciája között, addig a mi anyagunkban a HVK I. (11,5%) értéke duplája volt a HVK II. (5,5%)-nek. A különbség abból adódhat, hogy ők a vizelet-elválasztást csak az első 24 órában értékelték, és ezáltal nem tudtak különbséget tenni a HVK 1 és 2 stádium között. A vizsgálati anyagunkban a HVK 3 stádiumú vesekárosodás 7,4%-nak adódott, amely érték jobban közelít Osterman [Ostermann M & Chang R 2008] és Thakar [Thakar CV et al. 2009] eredményéhez, mint a cohort analízis 13,8%-ához [Joannidis M et al. 2009].

A HVK magas gyakorisága miatt elengedhetetlen, hogy megvizsgáljuk, mik azok a demográfiai és etiológiai tényezők, amelyek fokozott rizikót jelentenek a kórállapot kialakulására [Lins RL et al. 2004, Pascual J & Liano F 1198]. A tanulmányunkban is a lakosság egyre nagyobb szegmensét képező idősebb betegeknél a legmagasabb az előfordulása a HVK-nak. A vizsgálatunkban az HVK-s betegek szignifikánsan idősebbek voltak, magasabb SAPS II score-val, amely independens rizikó faktora volt a HVK kialakulásának. Az életkor küszöbértéke az “idős” nómenklatúrát tekintve az irodalomban 65 év vagy e feletti. Az életkor előrehaladtával ez a kapcsolat egyre szorosabbá válik [Himmelfarb J 2009]. Az idős betegek sokkal érzékenyebbek a nefrotoxikus gyógyszerek mellékhatásaira köszönhetően a megváltozott farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságoknak [Szegedi J. 2007]. További fontos tényező, hogy legalább kétszer annyi gyógyszert szednek, mint a fiatalabb populáció. Arányosan az általános állapotukkal, az idős betegek sokkal többször vannak kitéve nefrotoxikus kontrasztanyagoknak (kardiális vagy vaszkuláris arteriográfia), angiotenzin inhibitoroknak vagy angiotenzin receptor blokkolóknak, valamint ízületi panaszaik miatt nonszteroid gyulladáscsökkentőknek. Ezek a készítmények megváltoztatva a vese autóregulációját, növelik a hemodinamikai alapokon kialakuló vesekárosodás rizikóját. [Coca SG 2010].

Néhány tanulmány különbséget tesz az időskori HVK oki vonatkozásában is, amelyek a kórállapot hátterében 40%-ban tubuláris nekrózist és 30%-ban prerenális okot feltételeznek [Akposso K et al. 2000]. Tanulmányunkban sajnos nem volt lehetőségünk ezt a különbséget elemezni, mert nem állt rendelkezésünkre a differenciál diagnózishoz elengedhetetlen korai biomarker-szint meghatározás.

Körülbelül az idős betegeknél 25%-ban az obstrukció áll a HVK hátterében [Akposso K et al. 2000]. Idősebb korban gyakrabban fordul elő krónikus vesebetegség, kongesztív szívelégtelenség, magasvérnyomás, renovaszkuláris megbetegedések, diabetes és szív- és érsebészeti beavatkozás, amelyek hajlamosítják a vesét a heveny károsodás kialakulására.

A HVK az intenzív osztályokon leggyakrabban a több szervi elégtelenség részeként jelentkezik, melynek etiológiai hátterében az esetek többségében súlyos szepszis áll, amelynek gyakorisága fokozatosan növekszik az intenzív osztályokon, ezáltal kiemelkedő tényezővé válik a HVK kialakulásában [Vincent JL et al. 2006]. A szeptikus vesekárosodásban szenvedő betegek sokkal súlyosabbak a nem szeptikus vesekárosodottakhoz képest. Mélyebb a zavar a vitális funkcióikban, a laboratóriumi paramétereikben és magasabb a vazopresszor és lélegeztetési igényük. A multicentrikus európai “Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients” (SOAP) tanulmány [Vincent JL et al. 2001] adatai alapján a szepszis 51%-ban alakul ki HVK.

Oppert és munkatársai [Oppert M et al. 2008] 454 német intenzív osztály szeptikus/szeptikus sokkos betegének adatait elemezve a betegek 41%-ban talált HVK-t. Két multicentrikus megfigyelésen alapuló tanulmány a szepszist a HVK hátterében 46% és 48%-nak értékelte [Bagshaw SM et al. 2008a, Oppert M et al. 2008]. A mi tanulmányunkban a HVK vezető etiológiai tényezőjének (a betegek 44%-a) a szepszist találtuk, amely magas szignifikanciával, független rizikó faktort képez.

A szeptikus veseelégtelenséget túlélő betegeknél jellemzően gyorsabb a veseújraéledés és kisebb a krónikus dialízis igény a nem szeptikus talajon kialakuló HVK-s betegekhez viszonyítva. Viszont a szeptikus HVK gyakorisága egyre inkább növekszik és továbbra is elfogadhatatlanul magas a halálozása [Mehta RL et al. 2004].

A HVK etiológiai tényezőit vizsgálva a szepszis után a betegek következő nagy szegmensét a szív- és érrendszeri betegek jelentik. A kardiogén sokkal járó renális hipoperfúzió szoros összefüggésben van a HVK kialakulásával. A heveny kardiorenális szindrómát a HVK-s betegek 19 és 45%-ban írják le, mint kiváltó tényezőt [Ronco et al.

2010]. Egy nagy cohort tanulmány szívmegállást követő újraélesztés után 50%-ban talált, AKIN kritériumok alapján értékelve, HVK-t [Haehling S et al. 2009]. Ez azt mutatja, hogy a hipoperfúzió mellett a hipoxia/iszkémia súlyosságának jelentős hatása van a HVK kialakulására. Marenzi és munkatársai [Marenzi G et al. 2010] kardiogén sokkal szövődött ST elevációval járó akut miokardiális infarktusban 55%-ban találtak HVK-t. A mi tanulmányunkban a HVK 20%-ban a kardiogén sokk volt az oki tényező

Nagyon bonyolult és számos problémát felvető kóroki tényező a HVK kialakulásában a hipovolémia problémaköre [Gondos T 2007]. A hipovolémia következményeként kialakuló prerenális veseelégtelenség fontos kiváltó tényezője a HVK-nak, amely vizsgálatainkban 36%-os gyakoriságot mutatott. Mivel a vizsgálati protokollunk nem követelte meg az invazív hemodinamikai monitorozás alkalmazását, így nem tudtuk korrektül értékelni az intenzív osztályra felvett betegek volumen-háztartását [Bárdossy G et al. 2011]. Az állapot megítélése a rutin, noninvazív hemodinamikai adatokon és az általános klinikai állapoton alapult, megfelelve az AKIN kritériumoknak, melyek nem követelnek specifikus diagnosztikus vizsgálatokat vagy paramétereket a prerenális állapot kimondásához.

A standardizált definíció hiánya és a reverzibilis HVK megítélésének nehézsége miatt, a prerenális veseelégtelenség jelenleg nagy kihívást jelent az általános klinikai gyakorlatban [Macedo E & Mehta RL 2009]. A jövőben várhatóan a vesekárosodást jelző, korai biomarkereknek a napi klinikai gyakorlatba bevezetett rutinszerű mérésével új út nyílhat a differenciál diagnosztikában. A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok [Paragas N et al. 2011] alapján a tendencia azt mutatja, hogy prerenális veseelégtelenségben a korai biomarkerek (N-GAL, KIM) szintje nem változik, szemben a szepszis kiváltotta HVK-val.

A HVK régóta ismert súlyos komplikációja a posztoperatív időszaknak [Abelha FJ et al. 2009, Medve L & Gondos T 2012, Murray P 2009]] és vezető oka a műtéti beavatkozásokat követő morbiditásnak, mortalitásnak és a megnyúlt kórházi tartózkodásnak. A különböző sebészeti beavatkozásokat követő HVK fokozott

rizikójának ismerete ellenére, a szindróma patogenézisének tisztázása számos kívánni valót hagy maga után.

A hasüregi műtéti beavatkozások után körülbelül 30%-ban számolhatunk a HVK létrejöttével [Abelha FJ et al. 2009]. A műtétet követő gasztrointesztinális intolerancia, létrehozva az intraabdominális nyomásfokozódást (IAP) következményesen csökkentve a renális perfúziós nyomást, kulcstényező a HVK fellépésében [Sugrue M et al. 1999]. Az IAP-ban bekövetkező változásoknak fontos hatása lehet a vesefunkcióra és a vizelet-elválasztásra [Malbrain ML 1999]. A hasüregben végzett műtéti beavatkozásokat követően az abdominális hipertenzió (IAH) 33-39%-ban [Ertel W et al. 2000, Sugrue M et al. 1995], míg annak legsúlyosabb fokozata, az abdominális kompartment szindróma (ACS) 2-36%-ban fordul elő [Balogh Z et al. 2003, Raeburn CD et al. 2001]. Összehasonlítva a különböző testüregeken végzett műtéti beavatkozásokat, azt találtuk, hogy a HVK leggyakrabban a hasüregi műtéteket követően jelentkezett, mely felveti az IAH szerepét e szövődmény kialakulásában.

Az optimális artériás középnyomás (MAP) fenntartásával, emelkedő intraabdominális nyomásnál a vesefunkció megvédhető. Badin J és munkatársai [Badin J et al. 2011] kimutatták, hogy szeptikus betegeknél az első 24 órában 72 és 82 Hgmm-es átlagú artériás középnyomásnál szignifikánsan kisebb volt a veseelégtelenség gyakorisága. Ezek a MAP értékek magasabbak, mint az általánosan elfogadott 65 Hgmm középnyomásérték. A nem megfelelő renális perfúziós nyomás (RPP) és a vese filtrációs gradiense (FG) kulcstényező a vesekárosodás kialakulásában. A filtrációs gradiens a nefronban kialakuló nyomáskülönbség, mely a glomerulus filtrációs nyomás (GFP) és a proximális tubulus nyomás (PTP) különbsége. IAH esetében a PTP egyenlő lehet az IAP-al, így a GFP a MAP és az IAP különbségeként értékelhető. Az oligúria az emelkedett intraabdominális nyomás első jele lehet.

A tanulmányunkban észlelt szignifikánsan magasabb vazopresszor igényt indirekt bizonyítékának tarthatjuk a nem megfelelő MAP értékének, mely így szerepet játszhat a HVK létrejöttében. A vazopresszor kezelés ténye logisztikus regressziós analízis során független rizikó faktort jelentett mind a HVK kialakulása, mind az intenzív osztályos halálozás tekintetében.

A posztoperatív veseelégtelenség vonatkozásában megjelent epidemiológiai tanulmányok a különböző populációkban változatos kritériumok alapján határozták meg a szindrómát és meglehetősen széles skálán írták le a gyakoriságát (0,8% – 17,0%) [Bagshaw SM et al. 2008a]. Nem-szívsebészeti posztoperatív betegek körében csupán egyetlen vizsgálat van, amely az AKIN kritériumok alapján elemezte a HVK kialakulásának, epidemiológiai tényezőit. Abelha és munkatársai [Abelha FJ et al. 2009] 7,5%-nak találták az HVK incidencáját, azonban nem sorolták be a betegeket a különböző súlyossági fokozatokba. Csak azon betegek kerültek be a tanulmányukba, akik a műtét előtti időszakban fiziológiás vesefunkcióval rendelkeztek.

A mi tanulmányunkban sem a nem végstádiumú krónikus veseelégtelenség, sem az intenzív osztályos felvételkor mért magasabb szérum-kreatinin érték nem jelentett kizáró okot. Mivel a szérum kreatinin szintje számos tényezőtől függ, a betegfelvételekor mért szérum-kreatinin szintet tekintettük a referencia értéknek. A HVK előfordulása így a mi analízisünkben magasabb volt (18,1% vs. 7,5%) [Abelha FJ et al. 2009].

Köztudott, hogy az elsődleges veseelégtelenséget, amely valamilyen vesét érintő patológiás állapotnak a következménye, általában nem intenzív osztályon kezeljük és relatíve jó prognózisú és alacsony halálozással (5-10%) jár [Barrantes F et al. 2009].

Ezzel szemben a több szervi elégtelenség részeként jelentkező HVK halálozása 50-70%. Ostermann és munkatársai anyagában [Ostermann M & Chang R 2008] az AKIN kritériumok alapján értékelve a HVK-t, a halálozás: HVK I: 20,1%, HVK II: 25,9%, HVK III: 49,6%. A mi anyagunkban a mortalitás lényegesen magasabbnak bizonyult (HVK összes: 41,3%, HVK I: 35,8%, HVK II: 44,0%, HVK III: 73,5%). A magasabb magyarországi halálozás számos tényezővel magyarázható, mint például a nem egységes kezelési protokollok hiányával és ennek következményeivel (különböző: a vesepótló kezelés megkezdésének időzítése, a kezelési modalitások típusa, a kezelés dózisa és annak folyamatos vagy intermittáló jellege). A személyi és tárgyi feltételek hiánya a protokollok be nem tartását vonja magával, ennek tudható be a súlyos szeptikus betegek lényegesen magasabb mortalitása Magyarországon a fejlett nyugati

országokkal összehasonlítva. A tanulmányunkban az életkor és a szepszissel kapcsolatba hozható tényezők (vazopresszor kezelés, lélegeztetés, SOFA score) valamint a magasabb incidenciájú HVK 3 stádium magas szignifikanciával jelzett rizikó tényezőt az intenzív osztályos és a kórházi halálozásra.

A HVK kezelésére a legtöbb központban a folyamatos vesepótló kezelések előnyt élveznek. Noha a technikák alkalmazására vannak nemzetközi ajánlások, mégis jelentős különbségek mutatkoznak a klinikai használatuk tekintetében. Vannak évek óta megválaszolatlan kérdések az alkalmazásukat illetően. Alapkérdésként jelentkezik, hogy mikor kezdjük el a kezelést, milyen gyakran alkalmazzuk és meddig.

A nemzetközi irodalom adatai szerint a HVK 20%-ában válik szükségessé a vesepótló kezelés alkalmazása. A hazai gyakorlat messze elmarad ettől a gyakoriságtól. Míg a HVK 3 stádium a vesepótló kezelések indikációját jelenti a nemzetközi gyakorlatban, addig itthon a legsúlyosabb stádiumban csak 50%-ban alkalmazták a vesepótló modalitások valamelyik formáját. A kezelt betegeknél a halálozás 64,7% (11/17) volt, míg a vesepótló kezelésben nem részesülő betegeknél 82,3% (14/17).

Az intenzív osztályok hemodinamikailag instabil betegei miatt a folyamatos kezelések egyre inkább előtérbe kerülnek, addig a hazai gyakorlat az esetek közel kétharmadában még mindig intermittáló kezelést jelent. Ennek egyik markáns oka, hogy számos intenzív osztály nem rendelkezik a vesepótló kezelésekhez szükséges személyi- és tárgyi feltételekkel. Az osztályok jelentős része nem rendelkezik dializáló berendezéssel. Ott, ahol a dialízis centrumok végzik a kezeléseket, a készülékeket magukkal hozzák. A kezelésnek magas a költség vonzata, ráadásul az intenzív osztályok számára nincs megoldva a modalitások finanszírozása sem. Egy másik jelentős tényező, hogy jelenleg nincs akkreditált posztgraduális képzés sem a szakorvosok, sem az intenzív terápiás szakasszisztensek részére a vesepótló kezelések elméleti és gyakorlati témakörében. Mint már utaltunk rá vita van azon a téren is, hogy nefrológus szakember vagy az intenzív terápiás szakorvos indikálja és felügyelje a kezelést.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

Igen fontos kérdésként merül fel az időablak problémaköre, amely az intenzív osztályos felvétel és a vesepótló kezelés megkezdése közötti időt jelenti. A nagyon korán elkezdett kezelésnél előfordulhat, hogy olyan betegeket is kezelünk, akiknél a vesefunkció spontán helyreállására is lehetőség lett volna, ugyanakkor kitettük a beteget olyan rizikónak, mint a kezelés alatti lehetséges szövődmények (infekció, katéter problémák, lehűlés, fontos nyomelemek és tápanyagok vesztése). A korai kezdés adta haszonnal mindig szembe kell állítani a kezeléssel járó rizikó tényezőket. Jelenleg nincsen érvényes, megfelelő evidenciai alapokkal rendelkező ajánlás a vesepótló kezelések megkezdését illetően. Ez azonban nem ment fel bennünket az alól, hogy a HVK 3 stádiumban ne kezdjük el a kezelés valamelyik formáját.

Vizsgálatunkkal igyekeztünk egy átfogó képet adni a magyarországi intenzív osztályokon jelenleg nagy kihívást jelentő HVK-ról és annak ellátási nehézségeiről.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

7 KÖVETKEZTETÉS

Az elvégzett tanulmányunk az első hazai, multicentrikus, prospektív epidemiológiai vizsgálat a HVK előfordulásáról a magyarországi viszonyokat reprezentáló intenzív osztályokon. Továbbá nemzetközileg is az első tanulmány, amely a korszerű AKIN kritériumok alapján végezte a felmérést. A vizsgálat aktualitását jelzi, hogy a „Biomed Central Nephrology" on-line internetes felületén „Highly accessed" minősítést kapott (1 év alatt >1300 megtekintés). Eredményeink számos problémát vetettek fel az intenzív osztályokon előforduló HVK diagnosztikai és terápiás megközelítése terén.

A HVK a nemzetközi adatokhoz hasonló gyakorisággal fordul elő a hazai intenzív osztályokon. Ezzel szemben a halálozási mutatók sokkal kedvezőtlenebbek az európai intenzív osztályokéhoz viszonyítva. Ez a tény önmagában el kell, hogy gondolkodtassunk bennünket. Lehetséges kiútként felmerül a korai diagnózis igénye, hogy az érdemi oki terápiát időben megkezdhessük az elkésett tüneti kezelésekkel szemben. Ugyan ezeket az adatokat tanulmányunkban nem vizsgáltuk, de a magas halálozási gyakoriságból következtethetünk arra, hogy célszerű lenne a korai diagnosztikában a biomarkerek meghatározását bevezetni és a klinikai állapottal szoros összefüggésben alkalmazni, monitoraként a kezelésünk sikerének vagy az esetleges sikertelenségének. A vesekárosodás klinikai lefolyásának érzékeny markereként használva őket, remélhetőleg javíthatóak a klinikai eredmények. Mivel a vizsgálat az irodalmi adatok értelmében fontos eleme nemcsak a korai diagnózisnak, hanem a prerenális veseelégtelenség differenciál diagnosztikájának, ezért lényegesnek tartjuk a rutin elérhetőségét az intenzív osztályok és a perioperatív medicina számára.

A magas halálozási adatok között a legsúlyosabb, 3. stádiumú HVK-ban, az esetek 50%-ban nem alkalmaztuk a vesepótló kezeléseket. Ez a nemzetközi adatokhoz képest nagyon alacsony gyakoriság is hozzájárulhat a magas halálozáshoz. A tanulmány adataiból nem deríthető ki, hogy miért ilyen alacsony a HVK 3. stádiumban a vesepótló kezelések alkalmazási gyakorisága. Lehet, hogy ezek a betegek a több szervi elégtelenség olyan előrehaladott állapotban voltak, hogy már nem tartották indokoltnak a vesepótlást. Lehet, hogy ezek a betegek meghaltak mielőtt a vesepótló kezelést

elkezdhették. Lehet, hogy a tárgyi- és személyi feltételek nem voltak adottak és a betegek sem voltak szállítható állapotban. Lehet, hogy… Nem szeretném a további „lehet” kérdéssel induló gondolatokat folytatni. Egy biztos, valami nem megfelelő, valami nincs rendben.

Meg kell teremtenünk az intenzív osztályok számára a finanszírozási hátterét a vesepótló kezeléseknek, melyhez a kezdő lépéseket megtettük.

A finanszírozás megteremtésével párhuzamosan biztosítani kell számunkra olyan készülékeket, amelyek a szóba jövő modalitások elvégzésére alkalmas.

Továbbá a személyi feltételek biztosításához lehetővé kell tenni az intenzív terápiás orvosok és szakasszisztensek képzését. A vesepótló kezelések elméleti és gyakorlati alapjainak elsajátítását be kell építeni a graduális képzésbe. A posztgraduális oktatásban az akkreditáció megszerzésére szolgáló tanfolyamokat kell szervezni mind az orvosok, mind az intenzív terápiás szakasszisztensek számára a vesepótló kezelések végzéséhez.

Elgondolkodtató a hasüregben végzett műtéti beavatkozásokat követően kialakuló HVK magas gyakorisága. Mivel a nemzetközi irodalomban nagyon kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre, nem gondoltunk a tanulmány elindításakor az IAP követésére. Az IAP monitorozása nagyon fontos tényező lehet a HVK megelőzésében. A magas IAP-vel azonban nemcsak a hasüregben végzett beavatkozásokat követően számolhatunk, hanem számos tényező van, amely a mértékét befolyásolhatja elsősorban súlyos szeptikus betegeknél. A folyadék reszuszcitáció az első lépés a hipovolémia rendezésében és a következményes szervelégtelenségek kialakulásának megelőzésében, ezáltal fontos tényezője az intenzív terápiás osztályon lévő betegek kezelésének. A korai célorientált terápiát eredetileg a súlyos szepszis kezelésére írták le, azonban az intraabdominális hipertónia esetén is alkalmazható a betegek kezelésében. A megfelelő intravaszkuláris térfogat különösen fontos, mert lélegeztetett betegnél a magasabb intrathoracalis nyomás miatt emelkedett IAP és a hipovolémia együttesen fokozott rizikót jelentenek a HVK kialakulására. Ennek

felismeréséhez elengedhetetlen a beteg megfelelő szintű hemodinamikai monitorozása. Ugyanakkor nagyon figyelni kell az excesszív folyadék reszuszcitáció elkerülésére is, mert a hipervolémia independens rizikó faktor mind az IAH, min a HVK tekintetében. Az adatok alapján egyértelmű, hogy az intraabdominális nyomás monitorozását az intenzív terápiás betegfelügyelet részeként kell kezelnünk, és a napi egyik fontos tényezőjeként kell értékelnünk.

Megszületett az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium módszertani levele a heveny vesepótló kezelésekre vonatkozóan, de szükséges lenne kiegészíteni a HVK ellátásának a protokolljával.

Úgy gondoljuk, hogy a javasolt lépéseink elengedhetetlenek ahhoz, hogy a HVK mortalitása hazánkban is megközelítse a vezető nyugati centrumok hasonló betegeinek mortalitását.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

8 ÖSSZEFOGLALÁS

Az intenzív osztályos ellátás színvonalának emelkedése ellenére a HVK gyakorisága és halálozása fokozatosan növekszik. Mi egy prospektív, multicentrikus epidemiológiai tanulmányt végeztünk a magyarországi intenzív osztályokon, hogy értékeljük a HVK jelentőséget. A tanulmány céljaként az intenzív osztályokon előforduló HVK gyakoriságának meghatározását; a különböző etiológiai okok; a súlyossági fokozatok és a klinikai gyakorlat felmérését jelöltük meg és megvizsgáltuk e tényezők kapcsolatát a kimeneti végpontokkal.

2009. október 01. és 2009. november 30. közötti időszakban prospektíven analizáltuk az intenzív osztályokon kezelt betegek (n=459) demográfiai, morbiditási, kezelési és klinikai kimeneti adatait.

Az intenzív osztályos felvétel indikációja a betegek 64,3%-ban sebészeti és a maradék 35,7%-ban nem sebészeti megbetegedés volt. 112 betegnél (24,4%) alakult ki HVK. Az AKIN kritériumok alapján értékelve a súlyossági fokozatokat az 1. stádiumba a betegek 11,5%-a, a 2. stádiumba 5,4%-a és a 3. stádiumba 7,4%-a tartozott. A HVK 44%-ban a súlyos szepszis volt a közvetlen kiváltó tényező. A 3. stádiumban lévő betegek (34) 50%-a részesült vesepótló kezelésben. A kezelések 64,8%-ban intermittáló kezelést végeztek. A kórházi halálozás 49% (55/112), míg az Intenzív osztályos halálozás 39,3%-nak (44/112) bizonyult.

Elemeztük a betegeket a sebészeti beavatkozások összehasonlításában is. A 295 sebészeti beavatkozáson átesett betegek közül 49 (18,1%) esetben alakult ki HVK. Az AKIN kritériumok szerinti megoszlás: HVK 1: 27 eset (10,2%), HVK 2: 11 eset (4,2%), HVK 3: 10 eset (3,8%). Az összhalálozás 39,6%-nak (HVK 1: 25.9%, HVK 2: 40%, HVK 3: 54.5%) az intenzív osztályos halálozás 33.3%-nak (HVK 1: 18.5%, HVK 2: 10%, HVK 3: 54.5%) bizonyult.

Logisztikus regressziós analízist végeztünk a HVK-ra hajlamosító tényezők analízisére az összes potenciálisan befolyásoló változó bevonásával. Az életkor (OR: 1.048; CI: 1.014 – 1.082; p=0.005), a vazopresszor kezelés (OR: 9.751; CI: 8.579 –

10.923; p<0.001), a szepszis (OR: 10.791, CI: 9.353 – 12.233, p=0.001), a szérum-kreatinin csúcs-koncentráció (OR: 1.035; CI: 1.021 – 1.047; p<0.001) és a hasűri sebészeti beavatkozás (OR: 2.558; CI: 1.75 – 3.366; p=0.020) independens rizikó faktort jelentett a HVK kialakulására.

A magyarországi intenzív osztályokon mi végeztünk először az AKIN kritériumok alapján epidemiológiai felmérést a heveny vesekárosodás vonatkozásában, továbbá a világon első alkalommal a nem szívsebészeti posztoperatív betegeknél a különböző műtéti beavatkozások összehasonlításában.

A tanulmány igazolta a HVK emelkedő gyakoriságát és annak hatását a magas intenzív osztályos és kórházi halálozásra.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

9 ÁBRAJEGYZÉK

Oldalszám

1. ábra A HVK gyakorisága és halálozása…….12
2. ábra A HVK súlyossági fokozatai (AKIN)……13
3. ábra RIFLE és AKIN kritéumok kórházi halálozására gyakorolt prediktív értéke……..14
4. ábra A vesekárosodás patofiziológiája……..17
5. ábra Posztoperatív biomarkerek szintjének alakulása szívsebészeti műtéteket követően.……19
6. ábra A kórházi halálozás a RIFLE kritériumok összehasonlításában…….. 22
7. ábra Az intenzív osztályos halálozás a HVK súlyossági fokozatainak függvényében…….22
8. ábra A tanulmányban résztvevő intézetek betegeinek megoszlása…….. 38
9. ábra A posztoperatív HVK vizsgálatba bevont betegek……41
10. ábra Az HVK etiológiai tényezői……..46

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

10 TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

Oldalszám

I. táblázat A HVE fogalma……..…….11
II. táblázat A HVK súlyossági fokozatai (RIFLE)…….……... 13
III. táblázat Az NGAL diagnosztikus érzékenysége……...…… 18
IV. táblázat RIFLE-kritériumokon alapuló tanulmányok…….……21
V. táblázat A HVK halálozásának rizikó tényezői….……26
VI. táblázat A vesepótló kezelések indikációja……..……..28
VII. táblázat Az RRT megkezdésekor mért paraméterek és az intenzív osztályos halálozás……...30
VIII. táblázat A vesepótló kezelések fajtái…….…… 31
IX. táblázat A heveny vesekárosodott betegek alapjellemzői…….……43
X. táblázat A HVK közvetlen okai…….…… 45
XI. táblázat Logisztikus regressziós analízis a HVK rizikó faktorainak elemzésére……47
XII. táblázat A vesepótló kezelések megoszlása……... 47
XIII. táblázat A HVK kimeneti végpontjai……48
XIV. táblázat Logisztikus regressziós analízis az intenzív osztályos és kórházi halálozásra……49
XV. táblázat Posztoperatív HVK-s betegek alapjellemzői…….50
XVI. táblázat A posztoperatív HVK kimeneti végpontjai……...51
XVII. táblázat Műtéti típusok szerinti kimeneti végpontok……. 52
XVIII. táblázat Logisztikus regressziós analízis a posztoperatív HVK kialakulását és az intenzív osztályos halálozását befolyásoló tényezők elemzésére……...53
XIX. táblázat A HVK megoszlása a különböző hasi sebészeti beavatkozások és a műtétet indokoló diagnózisok függvényében…….....54
XX. táblázat A HVK gyakorisága és kimenete az intenzív osztályos felvételkor észlelt szérum-kreatinin szint függvényében hasi sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél……55

11 IRODALOMJEGYZÉK

Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. (2009) Determinants of postoperative acute kidney injury. Critical Care, 13: R79.

Abosaif NY, Tolba YA, Heap M. (2005) The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. Am J Kidney Dis, 46: 1038–1048.

Ahlström A, Kuitunen A, Peltonen S, Hynninen A, Tallgren M, Aaltonen J, Pettila V. (2009) Comparison of 2 Acute Renal Failure Severity Scores to General Scoring Systems in the Critically Ill**.** Am J of Kidney Dis, 48(2): 262-268.

Akposso K, Hertig A, Couprie R. (2000) Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. Intensive Care Med, 26(4): 400–406.

Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A. (2007) Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol, 18: 1292-8.

Badin J, Boulain T, Ehrmann S, Skarzynski M, Bretagnol A, Buret J, Benzelri-Levevre D, Mercier E, Runge I, Garot D, Mathonnet A, Dequin PF, Perrotin D. (2011) Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. Critical Care, 15: R135.

Bagshaw SM, George C, Bellomo R. (2008a) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Critical Care, 12: R47.

Bagshaw SM, George C, Bellomo R. (2008b) A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant, 23: 1569-74.

Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. (2008c) A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant, 23: 1203-10.

Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, Moore FA. (2003) Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. Archives of Surgery, 138: 637-42.

Bárdossy G, Halász G, Gondos T. (2011) The diagnosis of hypovolemia using advanced statistical methods. Computers in Biology and Medicine, 41: 1022-1032.

Barrantes F, Feng Y, Ivanov O, Yalamanchili HB, Patel J, Buenafe X, Cheng V, Dijeh S, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. (2009) Acute kidney injury predicts outcomes of non-critically ill patients. Mayo Clin Proc, 84: 410-6.

Beige J, Kreutz R, Rothermund L. (2008) Akut veseelégtelenség: patofiziológia és klinikai kezelés. Orvostovábbképző szemle, 15(9): 49-57.

Bell M, Liljestam E, Granath F. (2005) Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. Nephrol Dial Transplant, 20: 354–360.

Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, Palevsky PM, Ronco C. (2002) The Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. Adv Ren Replacement Ther, 9: 290-3.

Bihorac A, Schold JD, Hobson CE. (2010) Long-term mortality associated with acute kidney injury requiring dialysis. JAMA, 303: 229-30.

Bobek I, Medve L: Akut vesepótló kezelés az intenzív osztályon. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Medition, Budapest, 2010; november: 8-39.

Bonventre JV, Yang Li. (2011) Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest, 121 (11): 4210–4221.

Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ. (2006) Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90 days, mortality after coronary bypass graft surgery. Circulation, 114: 1409-1413.

Bywaters EGL, Beall D. (1941) Crush injuries and renal function. BMJ, 427-32.

Cerda J. (2011) Oliguria: an earlier and accurate biomarker of acute kidney injury? Kidney Int, 80(7): 760-7.

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. (2005) Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. J Am Soc Nephrol, 16: 3365-71.

Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD. (1995) Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. Arch Intern Med, 155: 1505-1511.

Coca SG. (2010) Acute kidney injury in elderly persons. Am J Kidney Dis, 56: 122-31.

Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C. (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. Intensive Care Med, 36: 444–451.

Cruz DN, Ronco C. (2007) Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. Critical Care, 11: 149.

De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med, 26: 915-921.

Devarajan P. (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. Biomark Med, 4: 265-80.

Ertel W, Oberholzer A, Platz A, Stocker R, Trentz O. (2000) Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after "damage-control" laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. Critical Care Medicine, 28: 1747-1753.

Feest TG, Round A, Hamad S. (1993) Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. BMJ, 306(6876): 481–483.

Gibney RT, Bagshaw SM, Kutsogiannis DJ, Johnston C. (2008) When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? Blood Purif, 26(5): 473-84.

Gondos T. Hypovolaemia – A volumenstatus diagnosztikája és a volumenterápia lehetőségei. Aneszteziológiai Útmutató, Medition, Budapest, 2007: 75-90.

Guitard J, Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Ribes D, Esposito L, Barange K, Durand D, Rostaing L. (2006) Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. Clin Nephrol, 65(2): 103-12.

Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. (2009) Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis, 54: 1012–1024.

Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M. (2009) Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. Crit Care Med, 37: 553–560.

Haehling S, Storm C, Jörres A, Schefold JC. (2009) Changes in serum creatinine in the first 24 hours after cardiac arrest indicate prognosis: an observational cohort study. Critical Care, 13: R168.

Heringlake M, Knappe M, Vargas HO, Lufft H, Kindgen-Milles D, Böttiger BW, Weigang MR, Schirmer U. (2006) Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. Minerva Anestesiol, 72(7-8): 645-54.

Himmelfarb J. (2009) Acute kidney injury in the elderly: problems and prospects. Semin Nephrol, 29: 658-64.

Hoste EAJ, Kellum JA. (2007) Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. Contrib Nephrol, 156: 32-8.

Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer D, Kellum JA. (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Critical Care, 10: R73.

Hoste EAJ, Schanger M. (2008) Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? Critical Care Medicine, 36(4): 146-151.

Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PGH. (2009) Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. Intensive Care Med, 35: 1692-1702.

Kellum JA, Hoste EAJ. (2008) Acute kidney injury: epidemiology and assessment. Scand J Clin Lab Invest, 24: 6-11.

Keyes R, Bagshaw SM. (2008) Early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients. Expert Rev Mol Diagn, 8: 455-64.

Kolhe NV, Stevens PE, Crowe AV, Lipkin GW, Harrison DA. (2008) Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive

models from a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. Critical Care, 12: S2.

Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. (2008) Acute renal problems in the critically ill cancer patient. Curr Opin Crit Care, 14: 635-46.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. (1993) A new Simplified Acute Physiology score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. JAMA, 270: 2957-63.

Lewington A, Kanagasundaram S. (2011) Clinical practice guideline for Acute Kidney Injury. UK Renal Association 5th Edition, Final Version 08.03.11. www.renal.org/guidelines

Levy EM, Viskoli CM, Horwitz RI. (1996) The effect of Acute Renal Failure on Mortality. JAMA, 275(19): 1489-94.

Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E, Madrid Acute Renal Failure Study Group. (1998) The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. Kidney Int, 53(66): S16–S24.

Lin CY, Chen YC, Tsai FC, Tian YC, Jenq CC, Fang JT, Yang CW. (2006) RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799171. 21(10): 2867-73.

Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R. (2004) Re-evaluation and modification of the Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multicentre, prospective study. Nephrol Dial Transplant, 19: 2282-2288.

Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, Alvarez A, Silva ZC, Franca C. (2008) Acute kidney injury in ICU patients: a comparison between RIFLE and AKIN. Critical Care, 12: R110.

Lopes JA, Jorge S. (2011a) Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. Bone Marrow Transplantation, 46: 1399-1408.

Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Caneira M, da Costa AG, Ferreira AC, Prata MM. (2006) An assesment of the RIFLE criteria for acute renal failure in severely burned patients Nephrol Dial Transplant, 22(1): 285.

Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, Antunes F, Prata MM. (2009) Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. Infect Dis, 13(2): 176-181.

Lopes JA, Melo MJ, Viegas A, Raimundo M, Camara I, Antunes F, da Costa AG. (2011b) Acute kidney injury in hospitalized HIV-infected patients: a cohort analysis. Nephrol Dial Transplant, 4: doi:10.193/ndt/gfr192

Maccariello E, Soares M, Valente C. (2007) RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. Intensive Care Med, 33: 597–605.

Macedo E, Mehta RL. (2009) Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. Curr Opin Crit Care, 15: 467-73.

Malbrain ML. (1999) Abdominal pressure in the critically ill: measurement and clinical relevance. Intensive Care Medicine, 25: 1453-1458.

Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Lauri G, Marana I, Moltrasio M, Rubino M, Veglia F, Montorsi P, Bartorelli AL. (2010) Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. Crit Care Med, 38: 438-44.

Medve L, Preda E, Gondos T. (2010a) Acute renal replacement therapy in the intensive care unit: theoretical foundations and terms. New Medicine, 2: 66-70.

Medve L, Preda E, Gondos T. (2010b) The practice of renal replacement therapy in the intensive care unit. New Medicine, 3: 102-106.

Medve L, Antek CS, Paloczi B, Kocsi SZ, Gartner B, Marjanek ZS, Bencsik G, Kanizsai P, Gondos T. (2011) Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. BMC Nephrology, 12: 43.

Medve L, Gondos T. (2012) Epidemiology of postoperative acute kidney injury in Hungarian intensive care units: an exploratory analysis. Renal Failure, 34(9): 1074-8.

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A for the Acute Kidney Injury Network. (2007) Report of initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care, 11: R31.

Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Cherto GM. (2004) Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. Kidney International, 66: 1613–1621.

Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H. (2002) Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med, 30: 2051-2058.

Murray P. (2009) Who is at increased risk for acute kidney injury following noncardiac surgery? Critical Care, 13: 171.

Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. Nephrol Dial Transplant, 11(2): 293-9.

Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ, Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. (2012) Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. J Am Coll Cardiol, 59(3): 246-55.

Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. (2008) Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. Ann Int Med, 148: 810-19.

O`Riordan A, Wong V, McQuillan P, McCormick A, Hegarty JE, Watson AJ. (2007) Acute Renal Disease, as Defined by the RIFLE Criteria, Post-Liver Transplantation. Am Journal of Transplant, 7(1): 168-176.

Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, and Loeffler M, John S. (2008) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. Nephrol Dial Transplant, 23: 904-909.

Ostermann M, Chang R. (2008) Riyadh ICU Program Users Group Crit Care. Correlation between the AKI classification and outcome. Critical Care, 12: R144.

Ostermann M, Chang RWS. (2009) Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. Critical Care, 13: R175.

Paganini EP, Halstenberg WK. (2000) Prognostic value of a new scoring system fir hispital mortality in acute renal failure. Clin Nephrol, 53: 10-17.

Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G. (2011) The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. Nature Medicine, 17: 216-222.

Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Kim RW, Koyner JL, Coca SG, Edelstein CL, Shlipak MG, Garg AX, Krawczeski CD, TRIBE-AKI Consortium. (2011) Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. J Am Soc Nephrol, 22(9): 1748-57.

Pascual J, Liano F. (1998) Causes and prognosis of acute renal failure in the very old (Madrid Acute Renal Failure Study Group). J Am Geriatr Soc, 46(6): 721–725.

Pisoni R, Wille KM, Tolwani AJ. (2008) The epidemiology of severe acute kidney injury: from BEST to PICARD, in acute kidney injury: new concepts. Nephron Clin Pract, 109: 188-91.

Raeburn CD, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Meldrum DR, Offner PJ, Franciose RJ, Burch JM. (2001) The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of postinjury damage control surgery. American Journal of Surgery, 182: 542-546.

Ricci Z, Cruz D, Ronco C. (2008) The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int, 73: 538-46.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. (2000) Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet, 356: 26-30.

Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento N, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P and for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. (2010) Cardio-renal syndromes:

report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J, 31: 703–711.

Silvester W, Bellomo R, Cole L. (2001) Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. Crit Care Med, 29: 1910–5.

Smith HW. The kidney: structure and function in health and disease. Oxford University Press, New York, USA. 1951. 1.049 pp

Sugrue M, Buist MD, Hourihan F, Deane S, Bauman A, Hillman K. (1995) Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. British Journal of Surgery, 82: 235–238.

Sugrue M, Jones F, Deane SA, Bishop G, Bauman A, Hillman K. (1999) Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. Archives of Surgery, 134: 1082–1085.

Szegedi J. (2007) Gyógyszerek, diagnosztikumok, mérgek okozta veseelégtelenség. Orvosi Hetilap, 148(3): 99-103.

Szegedi J. (2008) Akut veseelégtelenség: patofiziológia és klinikai kezelés: kommentár. Orvostovábbképző szemle, 15(9): 58-62.

Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. Crit Care Med, 37: 2552-8.

The Renal Replacement Therapy Study Investigators. (2009) Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. N Engl J Med, 361: 1627-1638.

Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. (2007)

Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Intensive Care Med, 33: 1563–1570.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA, 294: 813-818.

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. NEJM, 359: 7-20.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendoca A, Bruining H, Reinhard CK, Suter PM, Thijs LG. (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Medicine, 22: 707-10.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med, 34: 344-353.

Vincent JL. (2001) Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. Contrib Nephrol, 132: 1–6.

12 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

12.1 A disszertációval összefüggő közlemények jegyzéke

1. **Medve L**, GondosT. (2012) Epidemiology of Postoperative Acute Kidney Injury in Hungarian Intensive Care Units: An Exploratory Analysis. Renal Failure, 34(9): 1074-1078. IF:0.824

2. **Medve L**, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, Bencsik G, Kanizsai P, Gondos T. (2011) Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. BMC Nephrology, 12: 43. DOI: I0.I186/147I-2369-12-43. lF:2.176

3. **MedveL**, Preda E, GondosT. (2010) The practice of renal replacement therapy in the intensive care unit. New Medicine, 14(3): 102-106.

4. **Medve L**, Preda E, Gondos T. (2010) Acute renal replacement therapy in the intensive care unit: theoretical foundations and terms. New Medicine, 14(2): 66-70.

5. **Medve László**, Laczkó Tamás, Nádas Gábor. (2007) A rekombináns humán aktivált protein-C hatékony antikoaguláns a szeptikus sokkban szenvedő betegek folyamatos vesepótló kezelésében. Esetismertetés. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 37(1): 38-40.

6. **Medve László**, Laczkó Tamás. (2000) Folyamatos vesepótló kezelések az intenzív osztályon: 2. r. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 30(2): 11-24.

7. **Medve László**, Laczkó Tamás. (1999) Folyamatos vesepótló kezelések az intenzív osztályon: 1. r. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 29(3): 124-133.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

12.2 A disszertációval nem összefüggő közlemények jegyzéke

1. Kovacs GL, Vecsei L, **Medve L.**, Telegdy G. (1980) Effect on memory processes of anti-vasopressin serum microinjected into the dorsal raphe nucleus - Role of catecholaminergic neurotransmission. Exp Brain Res, 38(3): 357-361.

2. Kovacs GL, Szabo G, Szontagh L, **Medve L,** Telegdy G, Laszlo FA. (1980) Hereditary diabetes insipidus in rats. Altered cerebral indolamine and catecholamine metabolism. Neuroendocrinology, 31: 189-193.

3. Csonka Cs, **Medve L,** Orosz I. (1989) A fejsérültek rutinszerű koponya röntgenvizsgálatáról Orvosi Hetilap, 130(48): 2583-2585.

4. **Medve L,** Oszlánczi S. (2001) Datex-Ohmeda AS/3 automatikus jegyzőkönyv-vezető rendszer. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 31(1): 21-29.

5. **Medve L,** Laczkó T, Demján M. (2002) A gázembóliák aneszteziológiai vonatkozásai. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 32(3): 20-33.

6. **Medve L,** Demján M, Laczkó T (2003) A zsírembólis szindróma. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 33(1): 3-13.

7. **Medve L,** Csitári IK, Molnár Zs, László Á. (2005) Recombinant human activated protein C treatment of septic shock syndrome in a patient at 18th week of gestation: A case report. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 193(3): 864-865.

8. **Medve L**. (1994) A hypertónia anaesthesiológiai vonásai. Nógrád Megye Orvosainak és Gyógyszerészeinek Közleményei, 5(1): 96-99.

9. Szekér K, **Medve L**, Oszlánczi S. (1989) Bélmosással szerzett tapasztalataink gyógyszermérgezett betegek kezelésében. Nógrád Megye Orvosainak és Gyógyszerészeinek Közleményei, 1(2): 148-152.

DOI: 10.14753/SE.2013.1831

13 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek **dr. Gondos Tibor** tanár Úrnak támogatásáért, türelméért és alkotó ötleteiért.

Köszönetemet fejezem ki **dr. Szabó Géza** főigazgató főrvos Úrnak, aki a Dr. Kenessey Albert Kórház, Balassagyarmat igazgatójaként támogatta a munkámat.

Köszönetemet fejezem ki és hálával tartozom a **dr. Antek Csaba, dr. Pálóczi Balázs** kollégáknak a DEOC Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika munkatársainak, **dr. Kocsi Szilviának** a Szegedi Tudomány Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika munkatársának, **dr. Gartner Béla** osztályvezető főorvos Úrnak a győri Petz Aladár Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztályának vezetőjének, **dr. Marjanek Zsuzsanna** osztályvezető főorvos Asszonynak a váci Jávorszky Ödön Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztályának vezetőjének, **dr. Bencsik Gábornak** a szolnoki Hetényi Géza Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztályának munkatársának és **dr. Kanizsai Péter** főorvos Úrnak a dombóvári Szent Lukács Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztályának vezetőjének a multicentrikus vizsgálatban történő együttműködéséért és hatékony munkájáért.