

# Modaliteti liječenja hemodijalizom kod akutnog bubrežnog zatajenja

---

**Borojević, Barbara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:825363>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Borojević

**Modaliteti liječenja hemodijalizom  
kod akutnog bubrežnog zatajenja**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Tonka Gulina, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA**

ABO – akutno bubrežno oštećenje

ABZ – akutno bubrežno zatajenje

AKIN – od engl. *Acute Kidney Injury Network*

ANCA – anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela

AVF – arteriovenska fistula

AVG – arteriovenski graft

ATN – akutna tubularna nekroza

BNT – bubrežna nadomjesna terapija

EKG – elektrokardiogram

GF – glomerularna filtracija

GN – glomerulonefritis

HIT – heparin-inducirana trombocitopenija

IHD – intermitentna hemodijaliza

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBNT – kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija

KBZ – kronično bubrežno zatajenje

KDIGO – od engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

K<sub>UF</sub> – koeficijent ultrafiltracije membrane

KVVHF – kontinuirana venovenska hemofiltracija

KVVHD – kontinuirana venovenska hemodijaliza

KVVHDF – kontinuirana venovenska hemodijafiltracija

NSAIL – nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi

RIFLE – od engl. *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease*

SCr – serumski kreatinin

SKUF – spora kontinuirana ultrafiltracija

SLED – od engl. *sustained low-efficiency hemodialysis*

SLED-F – od engl. *sustained low-efficiency hemodiafiltration*

UZV – ultrazvuk

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. AKUTNO BUBREŽNO ZATAJENJE .....	2
2.1. Epidemiologija .....	2
2.2. Patofiziologija .....	3
2.2.1. Prerenalno akutno bubrežno zatajenje .....	3
2.2.2. Renalno akutno bubrežno zatajenje .....	3
2.2.3. Postrenalno akutno bubrežno zatajenje.....	4
2.3. Klinička slika.....	5
2.4. Dijagnostika .....	5
2.4.1. RIFLE kriteriji .....	6
2.4.2. AKIN kriteriji.....	6
2.4.3. KDIGO kriteriji.....	7
2.5. Terapija.....	8
3. HEMODIJALIZA.....	9
3.1. Mehanizam djelovanja .....	9
3.2. Pristup krvotoku .....	9
3.3. Dijalizat .....	10
3.4. Aparat za hemodijalizu.....	11
3.4.1. Cirkulacija krvi .....	11
3.4.2. Cirkulacija dijalizata .....	11
3.4.3. Dijalizator .....	12
3.5. Antikoagulantna terapija .....	13
3.5.1. Komplikacije.....	14
3.5.2. Hemodijaliza bez heparina.....	14
3.5.3. Regionalna antikoagulacija citratom.....	15
3.6. Indikacije.....	15

3.7.	Modaliteti hemodijalize.....	15
3.7.1.	Intermitentna hemodijaliza (IHD).....	15
3.7.1.1.	Komplikacije .....	16
3.7.2.	Kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija (KBNT).....	17
3.7.2.1.	Kontinuirana venovenska hemofiltracija (KVVHF) .....	19
3.7.2.2.	Kontinuirana venovenska hemodijaliza (KVVHD) .....	19
3.7.2.3.	Kontinuirana venovenska hemodijafiltracija (KVVHDF) .....	19
3.7.2.3.1.	Antikoagulantna terapija.....	21
3.7.2.3.2.	Komplikacije.....	22
3.7.2.4.	Spora kontinuirana ultrafiltracija (SKUF) .....	24
3.7.2.5.	Trajna niskoefikasna hemodijaliza i hemodijafiltracija .....	24
3.8.	Prekid terapije hemodijalizom .....	25
4.	ZAKLJUČAK.....	26
5.	ZAHVALE .....	27
6.	LITERATURA .....	28
7.	ŽIVOTOPIS.....	36

## SAŽETAK

Modaliteti liječenja hemodijalizom kod akutnog bubrežnog zatajenja

Barbara Borojević

Bubreg je ključni organ u održavanju homeostaze vode i elektrolita u tijelu te izlučivanju razgradnih produkata (urea, kreatinin) iz organizma. Naglo slabljenje ili gubitak bubrežne funkcije dovodi do nastanka akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ). Uzroci ABZ-a mogu biti prerenalni (smanjena perfuzija bubrega), renalni (oštećenje unutar bubrega) ili postrenalni (opstrukcija). Glavni parametri za postavljanje dijagnoze i određivanje stadija ABZ-a su promjene u koncentraciji serumskog kreatinina i volumena diureze. Ako se konzervativnim metodama liječenja ne postigne oporavak bubrežne funkcije, potrebno je, na temelju individualne procjene bolesnika, započeti bubrežnu nadomjesnu terapiju (BNT). BNT uključuje peritonealnu dijalizu, hemodijalizu, hemofiltraciju i transplantaciju bubrega. Hemodijaliza se može primjeniti u raznim modalitetima, kao intermitentna hemodijaliza (IHD) ili kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija (KBNT). IHD se primjenjuje u hemodinamski stabilnih pacijenata s potrebom za brzo uklanjanje toksičnih tvari, dok se KBNT koristi u hemodinamski nestabilnih pacijenata s potrebama za većim uklanjanjem tekućine i otopljenih tvari. Stopa mortaliteta je visoka u ABZ-u, pogotovo kod bolesnika koji zahtijevaju neki oblik BNT-a i zbrinjavanje u jedinicama intenzivne skrbi. Visoki mortalitet je uzrokovan većinom samom težinom bolesti (sepsa, multiorgansko zatajenje), no postoji i niz komplikacija hemodijalize koje mogu nepovoljno djelovati na bolesnikovo stanje. Komplikacije koje se mogu javiti uključuju hipotenziju, hemoragiju, infekciju, sindrom disekvilibracija, reakciju na dijalizator te disbalans elektrolita i acidobazne ravnoteže.

Ključne riječi: akutno bubrežno zatajenje, akutno bubrežno oštećenje, hemodijaliza, intermitentna hemodijaliza, kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija

## **SUMMARY**

Hemodialysis modalities in acute kidney injury

Barbara Borojević

The kidney is a key organ in maintaining water and electrolytes homeostasis in the body and excreting waste products (urea, creatinine). A sudden decrease or loss of kidney function leads to acute kidney failure (AKF). The causes of AKF can be pre-renal (reduced kidney perfusion), renal (damage inside the kidney) or post-renal (obstruction). The main criterias for diagnosing and determining the stage of AKF are changes in serum creatinine concentration and urine output. If treatment with conservative methods does not lead to recovery of kidney function, it might be necessary, based on the individual assessment of the patient, to start renal replacement therapy (RRT). RRT includes peritoneal dialysis, hemodialysis, hemofiltration and kidney transplantation. Hemodialysis can be applied in various modalities, such as intermittent hemodialysis (IHD) or continuous renal replacement therapy (CRRT). IHD is used in hemodynamically stable patients with a need for rapid removal of toxic substances, while CRRT is used in hemodynamically unstable patients with a need for greater removal of fluid and solutes. The mortality rate is high in AKF, especially in patients who require some form of RRT and treatment in intensive care unit. High mortality is mostly caused by the severity of the illness (sepsis, multiorgan failure), but there are also several hemodialysis complications that can have an adverse effect on the patient's condition. Complications that may occur include hypotension, hemorrhage, infection, disequilibrium syndrome, dialyzer reaction, electrolytes and acid-base imbalance.

Keywords: acute kidney failure, acute kidney injury, hemodialysis, intermittent hemodialysis, continuous renal replacement therapy



## 1. UVOD

Bubreg je parni organ, smješten retroperitonealno u trbušnoj šupljini. Bubrezi su odgovorni za održavanje homeostaze u organizmu filtracijom i sekrecijom nepotrebnih i štetnih produkata iz krvi te reapsorpcijom određenih tvari natrag u krv. Navedenim postupcima bubrezi reguliraju:

- izlučivanje razgradnih metabolita kao što su urea, kreatinin i mokraćna kiselina,
- izlučivanje metabolita različitih lijekova,
- ravnotežu vode u organizmu,
- arterijski tlak - akutno lučenjem vazoaktivnih čimbenika (renin), a koronično izlučivanjem vode i natrija,
- ravnotežu elektrolita,
- acidobaznu ravnotežu.

Uz to, bubrezi lučenjem eritropoetina u stanju hipoksije potiču proizvodnju eritrocita, te sudjeluju u metabolizmu kalcija proizvodnjom aktivnog oblika vitamina D, kalcitriola.

Funkcionalna jedinica bubrega je nefron i svaki bubreg sadrži od 800 000 do 1 000 000 nefrona. Nefroni se ne mogu regenerirati te se starenjem postupno smanjuje njihov broj. Neka istraživanja su pokazala postojanje adaptacijskih promjena u obliku hipertrofije, smanjenja krvožilnog otpora i tubularne reapsorpcije kod preostalih nefrona, koje rezultiraju povećanim protokom krvi, minutnom glomerularnom filtracijom i izlučivanjem mokraće u preostalim funkcionalnim nefronima. Time se održava normalna funkcija bubrega i pri smanjenju broja nefrona 20-25 % [1]. Broj funkcionalnih nefrona se nakon 40. godine života smanjuje približno 10 % svakih 10 godina [1].

## 2. AKUTNO BUBREŽNO ZATAJENJE

Akutno bubrežno zatajenje (ABZ, engl. *acute renal failure*) je stanje u kojem dolazi do naglog slabljenja ili gubitka bubrežne funkcije, u roku nekoliko sati ili dana. Danas je pojam ABZ-a zamijenjen terminom akutna bubrežna ozljeda (ABO, engl. *acute kidney injury*) koji bolje opisuje samu patofiziologiju i raznolikost stanja.

### 2.1. Epidemiologija

ABZ postaje sve prevalentnije u razvijenim i nerazvijenim zemljama, i povezano je s visokim mortalitetom. Incidencija ABZ-a je raznovrsna u cijelom svijetu, a ovisi o okolnostima nastanka te rizičnim čimbenicima. ABZ stečeno u bolnici (engl. *hospital-acquired AKI, h-AKI*) javlja se u 3-7% bolničkih pacijenata [2-4], povezano je sa starijom dobi, komorbiditetima (zatajenje srca, hipertenzija, dijabetes, pretilost, ciroza), boravkom u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), septičkim i kardiogenim šokom, velikim kirurškim zahvatima, hipovolemijom i primjenom lijekova [2, 5]. Analizom podataka diljem svijeta, koristeći KDIGO kriterije, procijenjeno je da 1 od 5 odraslih bolesnika (21,6 %) i 1 od 3 pedijatrijskih bolesnika (33,7 %) doživi ABO tijekom boravka u bolnici [6]. Bubrežna nadomjesna terapija (BNT) koristi se u oko 5-13 % pacijenata [5, 7] s većom primjenom u JIL-u.

ABZ stečeno u zajednici (engl. *community-acquired, c-AKI*) javlja se u 20-200/1 000 000 stanovnika [8], povezano je s mlađom populacijom u ruralnim područjima, kao odgovor na infekcije poput gastroenteritisa, malarije, leptospiroze i hemolitičko-uremijskog sindroma [8]. Ako se uspoređuje incidencija ABZ-a u zajednici koja ne zahtjeva dijalizu, ona je oko 15 puta veća nego incidencija ABZ-a u zajednici koja zahtjeva dijalizu, s time da je uočen porast incidencije u obje grupe [9]. Treba naglasiti da su istraživanja ABZ-a stečenog u bolnici, osobito među bolesnicima u JIL-u, nerazmjerno zastupljenija u literaturi od ABZ-a stečenog u zajednici.

Mortalitet ABZ-a na temelju istraživanja iznosi 8-33 % [4, 6, 10, 11]. Postoji jasna povezanost između težine bolesti i mortaliteta zbog čega su teži stadiji bolesti s potrebnom BNT-a povezani s visokim mortalitetom [10, 11]. Analiza mortaliteta putem RIFLE kriterija prikazuje gotovo linearni porast mortaliteta usporedbom stadija ABZ-a, od normalne funkcije do zatajenja: normalna funkcija 4,4 %; rizik 15,1 %; ozljeda 29,2 %; zatajenje 41,1 % [10]. Usporedbom bolničkog mortaliteta, ovisno o primjeni dijalize u bolesnika, vidljiv je veći mortalitet bolesnika koju su zahtijevali dijalizu (32,9 % naspram 27,5 % pri otpustu) [11].

Ukupna stopa incidencije ABZ-a čini se višom u studijama zemalja koje se nalaze južno naspram sjeverno od ekvatora, (27,0 % naspram 22,6 %), iako i u zemljama sjeverno od

ekvatora postoje znatne razlike u incidenciji, npr. južna Europa s 31,5 % naspram sjeverne Europe s 14,7 % [6]. Također, uočena je veća incidencija u zemljama koje su potrošile >10 % naspram  $\leq 5$  % bruto domaćeg proizvoda (BDP) na ukupne zdravstvene izdatke (25,2 % naspram 14,5 %) [6]. Stopa mortaliteta je obrnuto proporcionalna postotku BDP-a zemlje koji se troši na ukupne zdravstvene izdatke te bruto nacionalnog dohotka zemlje po stanovniku [6].

## **2.2. Patofiziologija**

Uzroci akutnog bubrežnog zatajenja mogu se podijeliti u tri glavne skupine na temelju položaja nastanka defekta ili disfunkcije: prerrenalne, renalne i postrenalne. Često je riječ o multifaktorijalnom procesu s preklapanjem više od jednog mehanizma [12]. Prerenalno i renalno ABZ čine najveći broj slučajeva ABZ-a (preko 90%), a ovisno o istraživanju razlikuje se prevladavajući uzrok zatajenja [3, 13-16].

### **2.2.1. Prerenalno akutno bubrežno zatajenje**

Prerenalno ABZ uzrokovano je smanjenom perfuzijom bubrega, javlja se u 17-48 % pacijenata s ABZ-om [3, 15]. Bubrezi mogu primiti i do 25 % minutnog volumena srca, zbog čega bilo kakvo zatajenje opće cirkulacije ili izolirano zatajenje intrarenalne cirkulacije može imati veliki utjecaj na bubrežnu perfuziju. Perfuzija može biti smanjena zbog smanjenog volumena krvi (krvarenje, povraćanje, proljev, opekline, pojačano znojenje, smanjen unos vode), smanjenja minutnog volumena srca (zatajenje srca, tamponada srca, plućna hipertenzija), periferne vazodilatacije (sepsa, lijekovi, anafilaktički šok) ili renalne vazokonstrukcije (lijekovi, hiperkalcijemija) [17, 18]. Kao odgovor na hipovolemiju (prerenalno zatajenje) dolazi do maksimalne koncentracije urina i reapsorpcije natrija s ciljem održavanja intravaskularnog volumena, što je vidljivo u povećanoj osmolalnosti urina (500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) i smanjenoj koncentraciji natrija u mokraći (<20 mmol/L) [19].

Histološki, u bubregu su vidljive upalne promjene u obliku intersticijskog edema, loma tubularne bazalne membrane i oštećenja tubularnih stanica, koje mogu uzrokovati opstrukciju taloženjem u tubulima [12]. Prerenalno ABZ je reverzibilno stanje koje ne mora uzrokovati dugoročne posljedice na bubrežnu funkciju, no u slučaju teške hipoperfuzije ili neadekvatne terapije može dovesti do akutne tubularne nekroze tj. trajnog oštećenja [12, 17].

### **2.2.2. Renalno akutno bubrežno zatajenje**

Renalno ABZ nastaje zbog oštećenja ili poremećaja unutar bubrega te može nastati iz prerrenalnog i postrenalnog ABZ-a. Oštećenje može zahvatiti glomerule, tubule, intersticij i intrarenalne krvne žile.

ABZ zbog oštećenja glomerula javlja se u teškim slučajevima akutnog glomerulonefritisa (GN) kod primarne bubrežne bolesti (brzoprogresivni GN) ili sistemske bolesti (sistemski eritematozni lupus, infektivni endokarditis, Goodpastureov sindrom, ANCA vaskulitis). Akutna tubularna nekroza (ATN) je izraz koji se koristi za ABZ koje je posljedica oštećenja tubula. Oštećenje može biti ishemijsko (teška ili dugotrajna smanjena bubrežna perfuzija) ili nefrotoksično. Nefrotoksično oštećenje nastaje zbog raznih egzogenih spojeva (antibiotici, antineoplastični lijekovi, kontrastna sredstva, organska otapala, anestetici, teški metali) i endogenih spojeva (hemoglobin u hemolizi, mioglobin u rabdomiolizi, mokraćna kiselina) koji su toksični za bubreg [17, 18]. Histološki je vidljivo odvajanje epitelnih stanica bubrežnih tubula od bazalne membrane, ljuštenje stanica u lumen tubula, gubitak četkastog ruba proksimalnih tubula i stvaranje tubularnih odljevaka od oštećenih stanica, tubularnih ostataka i proteina [20]. Intersticijska oštećenja se mogu javiti u slučaju infekcija i primjene nekih lijekova (antibiotici, diuretici, NSAIL), a vaskularna oštećenja mogu biti na velikim (bilateralna renalna stenoza ili tromboza) ili malim krvnim žilama (vaskulitis, maligna hipertenzija, hemolitičko-uremijski sindrom, trombocitopenična purpura, embolusi) [17, 18]. Zbog oštećenja tubularnih stanica i nedostatka adenozin trifosfata (ATP) dolazi do smanjene reapsorpcije natrija aktivnim transportom, što rezultira osmolalnošću urina <300 mOsm/kg i koncentracijom natrija u mokraći >40 mmol/L [20, 21].

### **2.2.3. Postrenalno akutno bubrežno zatajenje**

Postrenalno ABZ karakterizirano je opstrukcijom prolaska urina na bilo kojem dijelu urinarnog trakta, od tubula do uretre, te čini 5-10 % slučajeva ABZ-a [3, 22]. Najčešće je potrebno da su zahvaćena oba bubrega kako bi došlo do zatajenja, no u slučaju već postojeće bubrežne insuficijencije može doći do zatajenja i pri opstrukciji samo jednog bubrega [17, 18]. Opstrukcija može nastati zbog benigne hiperplazije prostate, raznih tumora, retroperitonealne fibroze, bubrežnih kamenaca, papilarne nekroze, neurogenog mokraćnog mjehura i intratubularne opstrukcije. Intratubularna opstrukcija može nastati primjenom nekih lijekova, npr. intravenska primjena visokih doza aciklovira može dovesti do intratubularnog taloženja kristala aciklovira, zbog relativne netopljivosti u urinu, pogotovo u distalnim tubulima [23]. Opstrukcija povećava intratubularni tlak zbog čega dolazi do smanjenja glomerularne filtracije (GF), ali može dovesti i do poremećaja bubrežnog protoka krvi i upalnih procesa koji također pridonose smanjenoj GF [1, 24]. Pravovremena korekcija opstrukcije obično rezultira brzim oporavkom funkcije, ali kasna reverzija može dovesti do trajnog oštećenja bubrega.

### 2.3. Klinička slika

Ovisno u uzroku, stadiju i brzini napredovanja, ABZ se može prezentirati raznolikim simptomima. U početnoj fazi nastanka ABZ-a prevladavaju znakovi osnovne bolesti, nakon čega se javljaju znakovi ABZ-a poput oligurije ili anurije, porasta serumskog kreatinina (SCr) i ureje. Za prerenalno ABZ tipična je hipotenzija, tahikardija i smanjeno kapilarno punjenje, za renalno ABZ proteinurija, hematurija i leukociturija, a za postrenalno ABZ anurija, grčevita bol u lumbalnom području i hidronefroza [1, 12].

Zbog oštećenja funkcije bubrega može doći do nuspojava zbog volumnog preopterećenja, poremećaja acidobaznog statusa i disbalansa elektrolita. Volumno preopterećenje može uzrokovati nastanak perifernih tjestastih edema, hipertenzije i plućnog edema s otežanim disanjem, što može pripomoći nastanku acidobaznog poremećaja [1, 12]. Smanjeno izlučivanje vodikovih iona u proksimalnim i distalnim tubulima te sabirnom kanalu dovodi do nastanka metaboličke acidoze. Štetni učinci akutne metaboličke acidoze primarno se odnose na kardiovaskularni sustav (smanjen minutni volumen srca, arterijska dilatacija s hipotenzijom, izmijenjena dostava kisika, smanjena proizvodnja ATP-a, sklonost aritmijama), a može biti praćena i glavoboljom, općom slabosti, mučninom, povraćanjem te dubokim brzim disanjem (Kussmaulovo disanje) [25]. Hiperkalijemija, hiperfosfatemija, hiponatrijemija i hipokalcijemija su poremećaji elektrolita koji se mogu javiti u ABZ-u. Najopasnija je hiperkalijemija jer može dovesti do smrtonosnih srčanih aritmija, a pogotovo je česta u pacijenata s rabdomiolizom, hemolizom, opeklinama ili metaboličkom acidozom [1, 12]. Hiponatrijemija se može javiti zbog povećanog unosa tekućine u ABZ-u, a hipokalcijemija može biti uzrokovana hipofosfatemijom [1, 12].

### 2.4. Dijagnostika

Glavni parametri koji se koriste za postavljanje dijagnoze akutnog bubrežnog oštećenja su promjena serumskog kreatinina i volumena diureze. Na temelju tih parametara određeni su kriteriji za dijagnozu i klasifikaciju stadija ABO-a:

- RIFLE (engl. *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease*) kriteriji
- AKIN (engl. *Acute Kidney Injury Network*) kriteriji
- KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) kriteriji

Uz primjenu dijagnostičkih kriterija te potrebnih testova za njihovu ocjenu (koncentracija kreatinina u serumu, volumen mokraće) mogu se koristiti i dodatne pretrage koje bi pomogle u pronalasku uzroka ABZ-a - osmolalnost urina, koncentracija natrija u mokraći, ultrazvučni pregled mokraćnog sustava.

### 2.4.1. RIFLE kriteriji

RIFLE kriterije razvila je 2004. ADQI grupa (engl. *Acute Dialysis Quality Initiative group*) na temelju dotad poznatih istraživanja i smjernica te dogovora stručnog mišljenja. Navedeni kriteriji su prvi konsenzus definicije ABZ-a, određena su tri stadija bubrežnog oštećenja na temelju parametara promjene SCr i diureze, te dva klinička ishoda na temelju duljine trajanja oštećenja i potrebe za BNT-om (Tablica 1.) [26]. Za klasifikaciju je potrebno da je samo jedan od kriterija zadovoljen, porast SCr-a ili smanjenje diureze, i odabire se onaj s najlošijim rezultatom.

**Tablica 1.** Klasifikacija akutnog bubrežnog zatajenja po RIFLE kriterijima [26]

		Serumski kreatinin	Diureza
R	rizik	povećanje 1,5x od osnovne vrijednosti	<0,5 mL/kg/h u trajanju 6-12 sati
I	ozljeda	povećanje 2x od osnovne vrijednosti	<0,5 mL/kg/h u trajanju >12 sati
F	zatajenje	povećanje 3x od osnovne vrijednosti ili povećanje za >0,5 mg/dL do >4 mg/dL ili započinjanje BNT-a	<0,3 mL/kg/h u trajanju >24 sata ili anurija u trajanju >12 sati
L	gubitak funkcije	potreba za BNT-om >4 tjedna	
E	završni stadij	potreba za BNT-om >3 mjeseca	

### 2.4.2. AKIN kriteriji

AKIN kriteriji mogu se podijeliti na dijagnostičke te na kriterije za određivanje stadija ABO-a (Tablica 2.). Kriteriji su razvijeni na prvoj AKIN konferenciji 2005., na kojoj su sudjelovali predstavnici društava za intenzivnu njegu i nefrologiju te stručnjaci za ABO odraslih i pedijatrijskih pacijenata [27]. Uz kriterije, na konferenciji je predložen pojam akutne bubrežne ozljede koji bi bolje odražavao raspon ABZ-a, jer je akutno smanjenje bubrežne funkcije često sekundarno u odnosu na ozljedu koja uzrokuje funkcionalne ili strukturne promjene u bubrezima [27].

**Tablica 2.** AKIN kriteriji za akutno bubrežno oštećenje [27]

	Serumski kreatinin	Diureza
Dijagnostički kriteriji	povećanje $\geq 1,5x$ od osnovne vrijednosti ili povećanje $\geq 0,3$ mg/dL unutar 48 sati	$< 0,5$ mL/kg/h u trajanju $> 6$ sati
Stadij 1	povećanje $1,5-2x$ od osnovne vrijednosti ili povećanje $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ mL/kg/h u trajanju 6-12 sati
Stadij 2	povećanje $2-3x$ od osnovne vrijednosti	$< 0,5$ mL/kg/h u trajanju $> 12$ sati
Stadij 3	povećanje $> 3x$ od osnovne vrijednosti ili povećanje za $> 0,5$ mg/dL do $\geq 4$ mg/dL ili započinjanje BNT-a	$< 0,3$ mL/kg/h u trajanju $> 24$ sata ili anurija u trajanju $> 12$ sati

### 2.4.3. KDIGO kriteriji

KDIGO kriteriji izdani su u sklopu najnovije revizije smjernica za definiciju, procjenu rizika, evaluaciju, prevenciju i liječenje ABO-a, koju je provela Međunarodna inicijativa za unapređenje skrbi o bubrežnim bolesnicima [28]. KDIGO kriteriji (Tablica 3.) napravljeni su kombinacijom RIFLE i AKIN kriterija jer se pokazalo da korištenje samo jednog od kriterija dovodi do propusta u dijagnozi ABO-a, koji može biti smrtonosan [29].

**Tablica 3.** KDIGO kriteriji za akutno bubrežno oštećenje [28]

	Serumski kreatinin	Diureza
Dijagnostički kriteriji	povećanje $\geq 1,5x$ od osnovne vrijednosti unutar 7 dana ili povećanje $\geq 0,3$ mg/dL unutar 48 sati	$< 0,5$ mL/kg/h u trajanju $> 6$ sati
Stadij 1	povećanje $1,5-1,9x$ od osnovne vrijednosti ili povećanje $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ mL/kg/h u trajanju 6-12 sati
Stadij 2	povećanje $2-2,9x$ od osnovne vrijednosti	$< 0,5$ mL/kg/h u trajanju $\geq 12$ sati
Stadij 3	povećanje $\geq 3x$ od osnovne vrijednosti ili povećanje za $\geq 0,3$ mg/dL do $\geq 4$ mg/dL ili započinjanje BNT	$< 0,3$ mL/kg/h u trajanju $\geq 24$ sata ili anurija u trajanju $\geq 12$ sati

## 2.5. Terapija

U stadiju 1 i 2 ABZ-a naglasak je na konzervativnim metodama liječenja, koje uključuju:

- prestanak primjene potencijalno nefrotoksičnih lijekova,
- prilagodba doze lijekova koji se metaboliziraju i izlučuju bubregom,
- regulacija dnevnog unosa tekućine (ovisno o etiologiji),
- postavljanje urinarnog katetera (opstrukcija),
- u slučaju hipervolemije i akutnog plućnog edema primjena diuretika,
- u slučaju hiperkalijemije intravenska primjena 10 mL 10 % kalcijeva glukonata, infuzije glukoze i inzulina,
- u slučaju metaboličke acidoze ( $>100$  nmol/L,  $\text{pH} < 7,0$ ) infuzija 100 mmol natrijeva bikarbonata u 1000 mL 5 % glukoze [12].

Bubrežna nadomjesna terapija potrebna je u teškim slučajevima ABZ-a s komplikacijama poput plućnog edema, hipervolemije, teške hiperkalijemije i metaboličke acidoze, uremije i poremećaja stanja svijesti te kod akutnog trovanja [12, 30]. BNT uključuje hemofiltraciju, hemodijalizu, peritonealnu dijalizu i transplantaciju.



### **3. HEMODIJALIZA**

Hemodijaliza je metoda BNT-a kojom se uklanjaju otpadni proizvodi iz krvi i ispravljaju abnormalnosti elektrolita, vode i acidobazni poremećaji povezani sa zatajenjem bubrega. Hemodijaliza je najčešće korištena metoda bubrežnog nadomjesnog liječenja u ABZ-u [7, 12], pogotovo u JIL-u gdje 2/3 svih pacijenata zahtijevaju neki oblik BNT-a [7].

#### **3.1. Mehanizam djelovanja**

Uklanjanje nepotrebnih i štetnih tvari iz krvi hemodijalizom ostvaruje se putem dva mehanizma: difuzije i ultrafiltracije [31]. Difuzija je proces izmjene tvari zbog razlike u koncentraciji i prelaska iz područja više u područje niže koncentracije. Brzina difuzije ovisit će o koncentracijskom gradijentu, površini između dvije tvari, veličini čestica i temperaturi. Pri velikom koncentracijskom gradijentu veći broj čestica će se kretati u smjeru niže koncentracije, a pri većoj površini veća je mogućnost kontakta i izmjene tvari između dvije koncentracije. Manje čestice se gibaju većom brzinom zbog čega češće dolaze u kontakt s membranom rezultirajući većim prijenosom, a pri povećanju temperature povećava se kinetička energija čestica, gibaju se većom brzinom te je veći kontakt i izmjena tvari. Ultrafiltracija je proces u kojem dolazi do prolaska vode kroz polupropusnu membranu zbog razlike u hidrostatskom tlaku te prelaska iz područja višeg u područje nižeg tlaka. Ultrafiltracija ovisi o gradijentu tlaka, površini između dvije tvari i koeficijentu ultrafiltracije ( $K_{UF}$  mL/h po mmHg), koji određuje permeabilnost membrane za vodu [31]. Neke otopljene tvari mogu biti povučene protokom vode kroz polupropusnu membranu zajedno s vodom procesom konvekcije. Tijekom hemodijalize ne dolazi do uklanjanja velikih molekula i stanica iz krvi zbog karakteristika polupropusne membrane (debljina i veličina pora na dijaliznoj membrani) preko koje se odvija izmjena tvari.

#### **3.2. Pristup krvotoku**

Prije početka hemodijalize potrebno je uspostaviti adekvatan pristup venskom krvotoku. On se može ostvariti putem arteriovenske fistule (AVF), arteriovenskog grafta (AVG) i venskog katetera [31]. AVF zahtjeva stvaranje anastomoze između arterije i vene, najčešće radijalne arterije i cefalične vene, omogućujući tok krvi iz arterije izravno u venu. AVG predstavlja sintetsku protezu, najčešće od poliuretana koja povezuje arteriju i venu. AVF je preporučen pristup za hemodijalizu i koristi se u preko 60% dugoročnih dijaliza [31, 32] no zbog potrebe sazrijevanja fistule tijekom 6-8 tjedana nije ju moguće koristit u akutnim slučajevima. Isto vrijedi i za AVG, iako proces maturacije traje kraće, oko 1-3 tjedna.

Za krvožilni pristup kod pacijenata koji zahtijevaju hemodijalizu kod ABZ-a najpogodnije je postaviti centralni venski kateter. Centralni venski kateter može biti privremeni (netunelirani) ili trajni (tunelirani), s ili bez obujmice (*engl. cuff*). Tunelirani kateteri postavljaju se ispod kože, stvarajući potkožni kanal na čijem izlazu se nalazi obujmica koja, zbog urastanja vezivnog tkiva, fiksira kateter i sprječava prodor bakterija. Tunelirani kateteri su generalno duži i mekši, najčešće napravljeni od silikona, dok su netunelirani kateteri kraći i tvrdi te najčešće napravljeni od poliuretana ili polivinila [33].

Zbog visokog rizika od centralne venske stenoze i infekcije povezane s kateterom, KDIGO smjernice za ABZ preporučuju privremeni dijalizni kateter postaviti primarno u desnu unutarnju jugularnu venu [28]. Ukoliko to nije moguće, sljedeći izbor je femoralna vena, lijeva unutarnja jugularna vena i na posljednjem mjestu potključna vena [28]. Prilikom odabira mjesta pristupa u obzir se mogu uzeti i drugi parametri: indeks tjelesne mase (ITM), potreba pokretnosti za rehabilitaciju pacijenta (ne preporuča se femoralna vena), potreba za traheostomijom ili postojanje akutnog plućnog edema (ne preporuča se desna i lijeva jugularna vena) i iskusnost operatera (za neiskusne ili bez pristupa ultrazvuku preporuča se femoralni pristup) [31, 34]. Prilikom postavljanja katetera preporuča se korištenje ultrazvuka za orijentaciju jer se značajno smanjuje rizik od neuspjeha postavljanja katetera i komplikacija poput arterijske punkcije, hematoma i pneumotoraksa [35].

### **3.3. Dijalizat**

Dijalizat ili dijalizna otopina je tekućina, sastava sličnog ljudskoj plazmi, koja se koristi za odstranjivanje otpadnih tvari putem dijalize. Dijalizat se priprema od pročišćene vode i koncentrata, koji mogu biti u tekućem obliku ili u obliku praška [31, 36]. Pročišćavanje vode se provodi u tri dijela: predtretman, proces primarnog pročišćavanja i distribucija. U predtretmanu se uklanjaju kalcij, magnezij, klor, kloramini i mali organski spojevi [31]. Proces primarnog pročišćavanja provodi se postupkom reverzne osmoze tj. filtracijom s visokotlačnom pumpom kroz polupropusnu membranu koja zadržava 95% ionskih i neionskih onečišćivača [31]. Prilikom distribucije pročišćene vode potrebno je paziti da ne dođe do kemijskog ili mikrobiološkog onečišćenja, što se postiže pravilnim dizajnom sustava, primjenom inertnih materijala te redovitom dezinfekcijom sustava [31].

Dva koncentrata koja se koriste u pripremi dijalizata su "bikarbonatni" i "elektrolitni" koncentrat. Bikarbonatni koncentrat sadrži samo natrijev bikarbonat i ponekad natrijev klorid, zbog visoke pH vrijednosti koja bi uzrokovala taloženje magnezija i kalcija, smanjujući koncentraciju za difuziju i pogodujući nastanku kamenaca u dijalizatoru [31, 36, 37]. Drugi

koncentrat sadrži kloridne soli natrija, kalcij, magnezij, kalij i dekstrozu [37]. Sastav dijalizata može se prilagoditi potrebama pacijenata, a omjer vode i koncentrata ovisi o sustavima za doziranje. Sastav dijalizata je prikazan u Tablici 5.

**Tablica 5.** Sastav dijalizata

natrij	132-155 mmol/L
kalij	2-3 mmol/L
kalcij	1,25-1.75 mmol/L
magnezij	0,25-0,75 mmol/L
klorid	90-120 mmol/L
bikarbonat	27-40 mmol/L
glukoza	0-5,5 mmol/L

### **3.4. Aparat za hemodijalizu**

Aparat za hemodijalizu sadrži tri glavna dijela: sustav cirkulacije krvi, sustav dijalizata i dijalizator, u kojem se prva dva sustava spajaju.

#### **3.4.1. Cirkulacija krvi**

Cirkulacija krvi u aparatu za hemodijalizu se dijeli na ulazni (arterijski) i izlazni (venski) dio. Ulazni dio se sastoji od segmenta prije pumpe, krvne pumpe i segmenta nakon pumpe. Prvi segment je poveznica s pristupom krvotoku i tu se nalazi područje za uzimanje uzorka krvi prije i nakon dijalize, infuziju i ponekad monitor tlaka. To je inače područje negativnog tlaka i promjene u tlaku mogu ukazivati na prekid toka i ulazak zraka, ili na začepljenje pregibom cijevi ili ugruškom [31]. Krvna pumpa osigurava protok krvi 200-400 ml/min kroz dijalizator [37]. Segment nakon pumpe sadrži područje za kontinuiranu infuziju heparina i ponekad monitor tlaka. Izlazni dio počinje nakon dijalizatora te se sastoji od detektor zraka te monitora tlaka. Njima se osigurava zaustavljanje svi mjehurića zraka prije ulaska u cirkulaciju pacijenta, iako mikromjehurići i dalje mogu proći kroz detektor [31].

#### **3.4.2. Cirkulacija dijalizata**

Sustav cirkulacije dijalizata se sastoji od sustava za pročišćavanje vode, doziranje (centralni ili individualni), zagrijavanje i otplinjavanje, kontrolu ultrafiltracije te raznih monitora za temperaturu, vodljivost, propuštanje krvi i volumen krvi [31].

### 3.4.3. Dijalizator

Dijalizator ili filter je dio aparata za hemodijalizu u kojem dolazi do doticaja krvi i dijalizata preko polupropusne membrane. Krv i dijalizat se kreću u suprotnim smjerovima održavajući koncentracijski gradijent za izmjenu tvari. Glavni dio dijalizatora čini polupropusna membrana, koja može biti izrađena od celuloze, modificirane celuloze ili sintetskih materijala [37]. Danas se većinom koriste membrane od sintetskih materijala jer su celulozne membrane samo niskoprotodne, nekompatibilne i dokazano su dovodile do upalnog odgovora s aktivacijom komplementa i leukocita te produkcijom citokina poput interleukina-1 i tumorskog faktora nekroze [37-39]. Sintetičke membrane pokazuju dobru biokompatibilnost, što znači da dovode do minimalnog upalnog odgovora, ne dovode do aktivacije komplementa i stanične imunosti, i nisu trombogene. Te membrane su sigurnije za primjenu u akutnom bubrežnom zatajenju zbog mogućnosti pogoršanja stanja nekompatibilnošću membrane, pogotovo kod sepse i multiorganskog zatajenja [37].

Membrane se osim po sastavu mogu podijeliti i prema protoku na niskoprotodne, visokoprotodne i membrane koje propuštaju proteine. Protočnost membrane se može odnositi na mogućnost prolaska velikih molekula (npr.  $\beta_2$ -mikroglobulina) tj. veličinu pora ili na koeficijent ultrafiltracije membrane ( $K_{UF}$ ) [31, 40].  $K_{UF}$  je volumen vode u mililitrima koji će se prenijeti preko membrane po milimetru žive (mmHg) gradijenta tlaka na membrani, a ovisi o debljini membrane i veličini pora. Visokoprotodne membrane imaju velike pore i omogućuju protok većih molekula (klirens  $\beta_2$ -mikroglobulina  $>20$  mL/min) te imaju visok  $K_{UF} >20$  mL/h po mmHg [31, 37, 40]. Niskoprotodne membrane imaju male pore i  $K_{UF} <8$  mL/h po mmHg [31, 40]. Membrane koje propuštaju proteine imaju još veće pore i klirens  $\beta_2$ -mikroglobulina  $>80$  mL/min, a  $K_{UF} >40$  mL/h po mmHg [41]. Ove membrane omogućuju veći prijenos niskomolekularnih proteina i malih molekula vezanih za proteine. Ukupni transmembranski tlak ovisi o hidrostatskom tlaku krvi, ultrafiltrata ili dijalizata i onkotskom tlaku plazme.

Klirens tvari (K) predstavlja volumen krvi koja se potpuno očisti od otopljenih molekula u jedinici vremena. Klirens dijalizatora obično se izražava kao klirens ureje (male molekule) i klirens vitamina B12 (srednje molekule) [31]. To je mjera učinkovitosti dijalizatora i ovisi o brzini protoka krvi i dijalizata, površini membrane, veličini i gustoći pora, veličini molekula, koncentraciji molekula u krv i trajanju dijalize [31, 37].

Efikasnost membrane se određuje na temelju mogućnosti uklanjanja niskomolekularnih tvari (npr. urea), a određena je površinom membrane (A), propusnošću za tvar ( $K_o$ ) i brzinom protoka (Q) [31, 37]. Za visokoefikasne membrane potrebna je velika površina membrane, velika permeabilnost i veći protok (pri jako velikim protocima dolazi do platoa).

### 3.5. Antikoagulantna terapija

Zbog kontakta krvi s raznim površinama aparata za dijalizu dolazi do aktivacije unutarnjeg puta zgrušavanja. Zgrušavanje je potaknuto sporim protokom krvi, visokim hematokritom, visokom ultrafiltracijom, intradijalitičkom transfuzijom krvi ili parenteralnom prehranom koja sadrži lipide [37]. Zbog toga većina postupaka hemodijalize zahtjeva antikoagulantnu terapiju kako bi se spriječio nastanak ugruška u krvnim linijama ili filteru zbog čega bi se postupak dijalize morao prekinuti. Većina dijaliznih centara za antikoagulaciju koristi nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin (engl. *low molecular weight heparin, LMWH*). Od ostalih antikoagulansa u literaturi se spominju heparinoidi (danaparoid i fondoparinux), inhibitori trombina (argatroban, lepirudin) i regionalna antikoagulacija s citratom, epoprostenolom i nafamostat-malesatom [31, 37]. Mehanizam djelovanja i kontrola koagulacije za različite oblike antikoagulantne terapije prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7.** Antikoagulantna terapija u hemodijalizi [31,37]

Antikoagulantna terapija	Mehanizam djelovanja	Kontrola koagulacije
nefrakcionirani heparin	inhibicija IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)
niskomolekularni heparin	inhibicija Xa, XIIa, kalikreina	anti-Xa aktivnost
danaparoid	inhibicija Xa	anti-Xa aktivnost
fondoparinux	inhibicija Xa	anti-Xa aktivnost
argatroban	inhibicija IIa	APTV omjer
lepirudin	inhibicija IIa	APTV omjer
epoprostenol	blok cAMP, vazodilatacija	
nafamostat maleat	inhibicija proteaze	APTV omjer

Nefrakcionirani heparin se primjenjuje u bolusu na početku dijalize nakon čega se može primjenjivati u kontinuiranoj infuziji ili ponavljanim bolusima. Niskomolekularni heparin se preporučuje pri duljem trajanju dijalize, a danaparoid, fundoparinux, argatroban i lepirudin u pacijenata s heparin-induciranom trombocitopenijom (HIT), iako danaparoid pokazuje križnu reaktivnost u 10% slučajeva [31].

### **3.5.1. Komplikacije**

Hemoragija je najčešća komplikacija sistemske primjene antikoagulantne terapije, pogotovo u rizičnih pacijenata (nedavna operacija, trombocitopenija, novi oralni antikoagulansi (NOAK) i antiagregacijski lijekovi u terapiji, prethodno krvarenje) [31, 40, 42]. Sklonost krvarenju može biti povećana i zbog defektne funkcije trombocita i promijenjene interakcije s endotelom krvnih žila u uremičnih pacijenata. Hemoragija se javlja najčešće na mjestu vaskularnog pristupa, gastrointestinalno, intrakranijalno, retroperitonealno i medijastinalno [31, 43]. Preporuča se prestati s infuzijom heparina 30-60 min prije završetka dijalize kako bi se smanjio rizik krvarenja na završetku dijalize. U slučaju krvarenja, potrebno je smanjiti dozu ili obustaviti primjenu antikoagulantne terapije i pažljivo pratiti pacijentovo stanje. Ako je potrebna daljnja intervencija, koristi se antidot protamin sulfat za heparinske preparate, a za druge oblike terapije može se primijeniti svježa smrznuta plazma i koncentrat faktora VIIa [31]. Primjena heparina je povezana s povišenjem serumske koncentracije triglicerida, trombocitopenijom, pruritusom, hipoaldosteronizmom i hiperkalijemijom [31]. HIT se javlja u dva oblika: tip 1 je neimunološki odgovor na heparin, dok je tip 2 uzrokovan imunološkom reakcijom [44]. HIT tip 1 nastaje zbog izravne interakcijom heparina i cirkulirajućih trombocita koja uzrokuje njihovu aglutinaciju [44]. HIT tip 1 ovisi o dozi i vremenu primjene te reagira na smanjenje doze heparina. U HIT tipu 2 stvaraju se protutijela na kompleks heparina i trombocitnog faktora 4 koja dovode do aglutinacije trombocita i tromboze [31,44]. Ako se razvije HIT treba prekinuti primjenu heparina i odabrati alternativnu metodu antikoagulacije. U rijetkim slučajevima zabilježene su i alergijske reakcije na nefrakcionirani i niskomolekularni heparin.

Epoprostenol je zbog svoje vazodilatatorne aktivnosti povezan s hipotenzivnim epizodama, no one se lako kontroliraju zbog njegovog kratkog poluživota prestankom infuzije [31].

### **3.5.2. Hemodijaliza bez heparina**

Akutna hemodijaliza bez sistemske primjene heparina indicirana je u pacijenata koji aktivno krvare, imaju umjereni do visoki rizik za krvarenje (nedavna operacija, koagulopatija, trombocitopenija) ili kontraindikaciju za primjenu heparina (npr. alergija na heparin) [31].

Postoje razne tehnike koje se koriste u takvoj hemodijalizi:

- ispiranje dijalizatora s hepariniziranom fiziološkom otopinom prije postupka dijalize (ne u HIT-u),
- visok protok krvi,
- periodično ispiranje linija i filtera s fiziološkom otopinom,

- dijalizne membrane obložene heparinom,
- korištenje membrana manje površine,
- smanjenje ultrafiltracije,
- izbjegavanje transfuzije krvi i parenteralne prehrane bogate lipidima [31, 37].

### 3.5.3. Regionalna antikoagulacija citratom

Regionalna antikoagulacija citratom koristi se rjeđe u intermitentnoj hemodijalizi. Detaljan opis postupka nalazi se u poglavlju kontinuirane bubrežne nadomjesne terapije.

### 3.6. Indikacije

Ne postoje točno definirane granice ureje i kreatinina za početak hemodijalize pa se odluka o početku hemodijalize dovodi na temelju individualne procjene bolesnikova stanja i kada konzervativne mjere liječenja ne pokazuju učinak. Indikacije za početak hemodijalize su teška acidoza (pH <7,1), hiperkalijemija (>6,5 mmol/L) s promjenama na elektrokardiogramu (EKG), teška hipervolemija s akutnim plućnim edemom, uremija s perikarditisom i encefalitisom te krvarenje zbog uremijske disfunkcije trombocita, trovanje i metabolička alkalozna [12, 37]. Rani početak terapije preporuča se u teških bolesnika s multiorganskim zatajenjem, sepsom i poslijeoperativnim ABZ-om, iako su istraživanja pokazala podjednake stope mortaliteta u pacijenata s ranije i kasnije započetom dijalizom [45, 46]. Neka istraživanja pokazuju bolji oporavak i kraći boravak u JIL-u pri ranijem započinjanju hemodijalize [47].

### 3.7. Modaliteti hemodijalize

Akutna bubrežna nadomjesna terapija hemodijalizom uključuje standardnu intermitentnu bubrežnu nadomjesnu terapiju (engl. *intermittent kidney replacement therapies, IKRT*), i kontinuiranu bubrežnu nadomjesnu terapiju (KBNT, engl. *continuous kidney replacement therapies, CKRT*) [48].

#### 3.7.1. Intermitentna hemodijaliza (IHD)

IHD je najčešće korišten modalitet hemodijalize [49] u hemodinamski stabilnim pacijentima. Koristi se u stanjima kada je potrebno brzo korigirati metabolički disbalans poput acidoze, hiperkalijemije s promjenama na EKG-u, u otrovanju i rabdomiolizi. Također, u IHD-u postoji manji rizik od krvarenja nego u drugim modalitetima u kojima je potrebna kontinuirana primjena antikoagulantne terapije.

Pri prvoj primjeni dijalize preporuča se trajanje od 1-2 sata i protok krvi do 200 ml/min, pogotovo kad je serumska koncentracija ureje >44 mmol/L, kako ne bi došlo do nastanka sindroma disekvilibracija [31]. U tom sindromu, zbog naglog uklanjanja ureje iz krvi dolazi do

automatskog pomaka tekućine iz stanica u moždano tkivo, što se prezentira kao mučnina, povraćanje, glavobolja, a u težim slučajevima dolazi do napadaja i promjena stanja svijesti. Na početku se preporuča izbjegavati visokoefikasne dijalizatore jer je cilj ukloniti <40 % ureje [31]. Nakon prve dijalize postupno se povećava trajanje dijalize, najčešće do 4 sata te protok krvi do 400 mL/min. Za postizanje dobrog ishoda dijalize preporuča se da omjer umnoška klirensa tvari i vremena dijalize s volumenom raspodjele ( $Kt/V$ ) bude >1, a minimalno 1,3 za dijalizu tri puta tjedno [31]. Učestalost IHD-a ovisi o potrebama pacijenta, često je prvih nekoliko dana potrebna svakodnevna terapija nakon čega se učestalost smanjuje, no generalno se rijetko koristi manje od tri puta tjedno [49]. Standardni protok dijalizata je 500 mL/min na temperaturi od 35-37 °C.

Važno je izbjegavati hipotenziju u pacijenata te se ne preporuča uklanjanje >10 mL/kg po satu. Ako je potrebno ukloniti veće količine tekućine, bilo bi bolje prvo provesti izoliranu hemofiltraciju te nakon toga nastaviti s dijalizom, osim ako postoji i potreba za brzim uklanjanjem tvari, npr. u hiperkalijemiji [31]. Po završetku dijalize dijalizator se ispiri s 100-300 mL fiziološke otopine, vraćajući krv u cirkulaciju i povišujući tlak u slučaju hipotenzije.

### **3.7.1.1. Komplikacije**

Hipotenzija je najčešća komplikacija dijalize i povezuje se s lošijom dugoročnom prognozom [31, 37]. Rizični su pacijenti s niskim tlakom prije dijalize, nižom tjelesnom masom, stariji i srčani bolesnici. Nastaje najčešće zbog prevelike ultrafiltracije (veliki donos tekućine, kratka dijaliza, preniska ciljna težina), neadekvatne vazokonstrikcije (visoka temperatura dijalizata, autonomna neuropatija) i dijastoličke disfunkcije srca [31]. Ako hipotenzija nastane prilikom dijalize potrebno je pacijenta postaviti u Trendelenburgov položaj, dati 0,9 % fiziološku otopinu intravenski i maksimalno smanjiti ultrafiltraciju [31, 37]. Bolji oporavak se može postići primjenom hipertonične otopine u kratkom periodu [50].

Grčevi se javljaju u 90 % pacijenata, najčešće pred kraj dijalize [37]. Vjerojatni uzrok je hipoperfuzija mišića uzrokovana vazokonstrikcijom zbog predisponirajućih čimbenika: hipovolemija, hipotenzija, hiponatrijemija, velika ultrafiltracija i uporaba dijalizata s niskom koncentracijom natrija [31]. Hipomagnezijemija, hipokalcijemija i hipokalijemija mogu također biti povezane s grčevima, pogotovo ako su rezistentni na klasičnu terapiju. Za zbrinjavanje se može primjeniti 0,9 % fiziološka otopina, pogotovo ako je prisutna i hipotenzija, no hipertonične otopine bi mogle biti učinkovitije u vazodilataciji i time bržom poboljšanju [51]. Nifedipin se ponekad koristi u hemodinamski stabilnih pacijenata za prekid grčeva [31]. Vježbe istezanja mogu služiti kao terapija i prevencija u pacijenata [52].



Suplementi karnitina, vitamina E i oksazepam bi mogli djelovati preventivno na razvoj grčeva tijekom dijalize [51, 52].

Glavobolja se može javiti i do 70 % pacijenata tijekom dijalize [31]. Glavobolja može biti uzrokovana hipovolemijom, blaga prezentacija sindroma disekvilibrija, posljedica ustezanja kofeina, migrena u osjetljivih pojedinaca ili simptom intrakranijalnog krvarenja [31, 37]. Na intrakranijalno krvarenje treba posumnjati kada dođe do naglog nastanka jake glavobolje. Preporuča se primjena paracetamola za suzbijanje glavobolje tijekom dijalize.

Mučnina i povraćanje najčešće su povezani s hipotenzijom, ali mogu biti rana manifestacija sindroma disekvilibrija i reakcije na dijalizator. Izbjegavanje hipotenzije je najbolja terapija i prevencija, a za druge uzroke se preporuča primjena antiemetika metoklopramida [31,37]. Pacijenti koji često povraćaju mogu razviti hipokalijemiju, pa se preporuča primjena suplementa kalija ili veća koncentracija kalija u dijalizatu [37].

Reakcije na dijalizator su sve posljedice koje proizlaze iz reakcije krvi s dijelovima dijalizatora [53]. Mogu se podijeliti u dva glavna tipa: tip 1 ili anafilaktička reakcija (rijetko) i tip 2 ili nespecifična reakcija (češće) [54]. Reakcija tipa 1 može imati blage simptome kao što su svrbež, urtikarija, kašalj i grčevi, ili se mogu javiti teški simptome (dispneja, anafilaktički šok) s potencijalnim smrtnim ishodom [37]. Kod reakcije tipa 1 treba odmah obustaviti dijalizu i ne vraćati krv iz dijalizatora u krvotok, po potrebi primjeniti antihistaminike, steroide i adrenalin [31]. Reakcija tipa 2 ima blage simptome (bolovi u prsima i leđima) i terapija je samo potporna (kisik) [31, 37].

### **3.7.2. Kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija (KBNT)**

Primjena KBNT-a podrazumijeva provođenje hemodijalize u trajanju od 24 do 72 sata, s minimalnim prekidima. Najčešće se provodi u jedinicama intenzivnog liječenja. Preporuča se u terapiji hemodinamski nestabilnih pacijenata, pacijenata na respiratoru, pacijenata koji zahtijevaju primjenu velikih količina tekućine ili parenteralne prehrane, kataboličnih pacijenata (sepsa), pacijenata s ozljedom glave i povišenim intrakranijalnim tlakom, opeklinama, zatajenjem srca i jetre [28, 37, 55].

Zbog sporijeg uklanjanja tekućine KBNT-om rjeđe dolazi do hipotenzije uzrokovane hipovolemijom. Velike promjene u srednjem arterijskom tlaku utječu na cerebralni perfuzijski tlak, smanjujući ga u slučaju hipotenzije. Njegovo smanjenje rezultira povećanjem intrakranijalnog tlaka zbog refleksne vazodilatacije što može dovesti do pogoršanja edema i oštećenja mozga [56]. Uz to, naglo uklanjanje ureje iz krvi može dovesti do nastanka sindroma disekvilibrija, pogoršavajući edem mozga, dok je sporije uklanjanje tvari povezano s boljom

stabilnosti [37]. Pacijenti s zatajenjem jetre su rizična skupina za razvoj edema mozga, zbog čega se i kod njih preporuča KBNT umjesto IHD-a.

KBNT se često koristi s ciljem modulacije imunološkog odgovora u sepsi. Razvijeno je nekoliko tehnika s tim ciljem: hemofiltracija velikog volumena, membrane s velikim porama i membrane s adherensima [56, 57]. Neka istraživanja su pokazala povećano uklanjanje medijatora upala primjenom tih tehnika - klirens antagonista receptora interleukina-1 od 46 mL/min i interleukina-6 od 51 mL/min bez utjecaja na klirens tumorskog faktora nekroze [58]. Randomizirana kontrolirana istraživanja su pokazala jednak ili štetan učinak tih metoda naspram standardne terapije [59, 60]. Iako postoje dokazi o uklanjanju medijatora upale hemodijalizom, upitni su učinci na sam klinički tijek sepse.

Rana primjena KBNT-a u pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom (ARDS) ima pozitivan učinak na respiratornu funkciju, primarno zbog smanjenja volumena [31]. Isto vrijedi i za pacijente kod kojih se primjenjuje izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*). Krvne linije aparata za dijalizu mogu se spojiti paralelno na ECMO aparat, omogućujući istovremenu primjenu [31].

Za KBNT se koriste posebni aparati za dijalizu koji omogućuju sporiji protok krvi od 100-250 mL/min [31, 55]. Ovi aparati ne zahtijevaju pripremu vode i dijalizata, nego koriste već pripremljen dijalizat fiksnog sastava, u sterilnim vrećicama [31]. Dodatna prednost im je što omogućuju prilagodbu protoka krvi, dijalizata i nadomjesne tekućine, čime možemo ciljano birati ciljani klirens čestica [56]. Za krvožilni pristup se koristi privremeni centralni venski kateter, čak i u pacijenata koji već imaju AVF i AVG, zbog većeg i konzistentnog protoka te očuvanja AVF-a [61].

Prednosti primjene KBNT-a su:

- dobra hemodinamska podnošljivosti i manje promjene osmolalnosti plazme,
- odlična kontrola azotemije, elektrolita i acidobazne ravnoteže (ispravljanje abnormalnosti kako se razvijaju),
- vrlo učinkovito uklanjanje viška tekućine (nakon operacije, plućni edem, ARDS),
- lakša primjena parenteralne prehrane i intravenske terapije (vazopresorski i ionotropni lijekovi, kontinuiranom ultrafiltracijom stvara se neograničeni prostor dilucije)
- manji učinak na intrakranijalni tlak od IHD-a
- uklanjanje medijatora upale u sepsi
- novi aparati jednostavnog korisničkog sučelja [31].

### **3.7.2.1. Kontinuirana venovenska hemofiltracija (KVVHF)**

KVVHF ne zahtjeva primjenu dijalizata, već se koristi mehanizmom ultrafiltracije za prijenos vode i otopljenih tvari. Prijenos čestica uzrokovan je transmembranskom razlikom u tlaku, a ovisi o veličini pora membrane te se sve čestice manje od te veličine prenose jednakom brzinom [62]. Za postizanje adekvatnog odstranjenja molekula, potrebno je ukloniti i veliki dio tekućine iz plazme. Dnevno se može filtrirati 24-96 litara tekućine [63]. Kako bi se to omogućilo bez razvoja hipovolemije, veliki volumeni nadomjesne tekućine ili infuzata dodaju se u krvne linije (25-50 litara dnevno) [31,37]. Sastav infuzata sličan je sastavu krvne plazme, ali s nešto nižom koncentracijom kalija. U slučaju da se infuzat dodaje prije filtera, tada govorimo o prediluciji, a ako se dodaje nakon filtera, riječ je o postdiluciji [56, 61]. Oba mehanizma imaju svoje nedostatke, kod postdilucije povećan je rizik od zgrušavanja krvi zbog povećanja hematokrita ultrafiltracijom. Predilucija dovodi do razrjeđenja plazme i smanjenja koncentracije otopljenih tvari, a time i njihovog uklanjanja dijalizom [61]. No to razrjeđenje može i pomoći u uklanjanju nekih liposolubilnih čestica kao što je urea zbog povlačenja ureje iz eritrocita u plazmu [55].

### **3.7.2.2. Kontinuirana venovenska hemodijaliza (KVVHD)**

KVVHD koristi primarno difuziju kao metodu odvajanja čestica. U ovom modalitetu, dijalizat prolazi filterom sporim brzinama protoka, značajno sporije nego prilikom IHD-a, i predstavlja glavni faktor u klirensu molekula. Protok krvi je obično tri puta veći od protoka dijalizata - standardni protok krvi iznosi 150-200 mL/min, a protok dijalizata 25-30 mL/min [37]. To omogućuje potpuno zasićenje dijalizata i linearni odnos brzine protoka dijalizata i klirensa tvari male molekularne mase. Stopa ultrafiltracije je značajno manja nego u KVVHF-u i ne zahtijeva nadoknadu tekućine [61]. Dnevno se filtrira oko 1-5 litara tekućine, ovisno o potrebama bolesnika. Jedan je od najčešće primjenjivanih oblika KBNT-a, uz KVVHDF [49].

### **3.7.2.3. Kontinuirana venovenska hemodijafiltracija (KVVHDF)**

KVVHDF predstavlja kombinaciju prva dva principa (KVVHF i KVVHD) tj. difuzije i ultrafiltracije. Uz primjenu dijalizata potrebna je i primjena nadomjesne tekućine.

Prilikom propisivanja doze dijalize potrebno je uzeti u obzir promjenjivi volumen vode u tijelu (hipervolemiju pacijenata), stopu stvaranja ureje, rezidualnu bubrežnu funkciju i različite metode uklanjanja tvari i vode [56]. Adekvatnost kontinuirane dijalize se odnosi na njenu odljevnu dozu (engl. *effluent dose*), koja je definirana zbrojem protoka dijalizata, ultrafiltracije i nadomjesne tekućine. KDIGO smjernice preporučuju isporučenu dozu dijalize oko 20-25 mL/kg/h [28], što u praksi zahtijeva nešto veću propisanu dozu (20-25 % veću) [56], s obzirom na neizbježne prekide postupka koji smanjuju efikasnost dijalize. Bolesnici s teškim

metaboličkim deficitima poput acidoze ili hiperkalijemije obično na početku liječenja zahtijevaju doze  $>25$  mL/kg/h. Isporučena doza se može razlikovati od propisane doze, što je moguće pratiti mjerenjem koncentracije ureje u krvi bolesnika i u dijalizatu. Na temelju tih mjerenja potrebno je prilagoditi dozu dijalize. Primjena većih doza dijalize, 35 mL/kg/h naspram standardnih 20 mL/kg/h, nije pokazala pozitivan učinak na tijek bolesti, oporavak i smanjenje mortaliteta [45].

Ciljana neto ultrafiltracija (odstranjeni volumen tekućine) ovisi o samoj kliničkoj slici i masi bolesnika, ali u svakodnevnom radu obično iznosi 100-200 mL/h, što tijekom 24 sata iznosi 2400-4800 mL odstranjenog volumena [31]. Kako se simptomi hipervolemije postupno rješavaju, nužno je pratiti hemodinamski status bolesnika te prilagoditi dozu ultrafiltracije kako ne bi došlo do hipotenzije i potrebe za većom dozom vazopresora. Ponekad se postupak može provoditi bez ikakvog odstranjivanja volumena, obično kod hipovolemičnih bolesnika s teškim metaboličkim poremećajima. Opservacijske studije su pokazale da je najniža stopa mortaliteta kada je neto ultrafiltracija iznosila od 1,0-1,75 mL/kg/h [64]. Filtracijska frakcija je dio plazme koji je odstranjen prolaskom kroz filter tj. predstavlja omjer brzine ultrafiltracije plazme i brzine protoka plazme. Brzina protoka plazme ovisi o protoku krvi i hematokritu [31]. Preporuča se održavanje filtracijske frakcije  $<25\%$  zbog većeg rizika od zgrušavanja u većim frakcijama [31]. Niska filtracijska frakcija se postiže niskom ultrafiltracijom, visokim protokom krvi i niskim hematokritom kod primjene predilucijom.

Ovom metodom se postiže podjednako uklanjanje tekućine kao u KVVHD-u i KVVHF-u iste brzine ultrafiltracije, no veći klirens ureje od 30-60 mL/min [63]. Zbog manje potrebe za velikom ultrafiltracijom, koja je potrebna za adekvatno uklanjanje tvari u KVVHF-u, manja je mogućnost za komplikacije zgrušavanja koje se javljaju zbog povećanja hematokrita ultrafiltracijom. Koriste se protoci krvi od 200-300 mL/min [31, 37]. Za ovu hibridnu metodu preporuča se membrana s  $K_{UF} >50$  ml/h po mmHg, visokom permeabilnošću za otopljenje tvari (koeficijent propusnosti za  $\beta_2$ -microglobulin  $>0,6$ ) i površina membrane 1,6-1,8 m<sup>2</sup> [31].

Farmakodinamika lijekova je jako varijabilna u kritičnih bolesnika s ABZ-om i primjenom KBNT-a. Ovisi o karakteristikama lijeka, bolesnika (funkcija bubrega i drugih organa, hipervolemija, albumini) i BNT-u (modalitet, vrsta dijalizatora, protoci) [31, 56]. Nekoliko generalnih pravila koja se mogu primijeniti i za sve lijekove su:

- manje uklanjanje tvari topivih u mastima s velikim volumenom distribucije,
- uklanjanje tvari proporcionalno veličini pora - izraženo koeficijentom prosijavanja (engl. *sieving coefficient*) za pojedinu tvar (najveći na početku dijalize),
- veće uklanjanje tvari s ograničenim vezanjem za proteine plazme,

- veće uklanjanje otopljenih tvari velike molekularne mase u KVVHF-u i KVVHDF-u,
- smanjeno uklanjanje kod predilucije,
- veće uklanjanje kod većeg protoka krvi i dijalizata,
- veće uklanjanje kod veće adsorpcije tvari na membranu [56].

Ako je moguće, preporuča se terapijsko praćenje koncentracije lijeka, pogotovo onih s uskim terapijskim intervalom. Za svaki lijek postoje tablice s približnim dozama ovisno o modalitetu hemodijalize i ako se očekuje značajno uklanjanje lijeka potrebno je povećati standardnu dozu lijeka.

### **3.7.2.3.1. Antikoagulantna terapija**

U KBNT-u može se primjenjivati antikoagulantna terapija heparinom, terapija bez heparina ili regionalna terapija citratom. Heparin se primjenjuje u bolus dozi na početku dijalize, nakon čega se započinje kontinuirana infuzija u arterijskoj liniji krvi [31, 37]. Za nefrakcionirani heparin je cilj održati APTV 40-45 s (mjereno na arterijskoj liniji) [37]. Niskomolekularni heparin rjeđe uzrokuje krvarenje i HIT no ima dulji poluživot i manju reverzibilnost protamin sulfatom. Za niskomolekularni heparin je cilj održati koncentraciju anti-Xa u plazmi 0,2-0,4 IU/ml [37], što se u svakodnevnoj praksi ipak rijetko kontrolira.

Hemodijaliza bez heparina se preporuča u postoperativnih pacijenata, bolesnika s aktivnim ili nedavnim krvarenjem, poremećajima zgrušavanja krvi, zatajenjem jetre ili HIT-om [31,37]. Kako bi se spriječila koagulacija preporuča se primjena predilucijske metode, povećanje protoka dijalizata za 20-40 %, dok se protok krvi održava na 200 mL/min [31]. Za razliku od IHD-a, ne preporuča se periodično ispiranje linija i filtera s fiziološkom otopinom zbog rizika nastanka mikromjehurića.

Rjeđe se koristi antikoagulacija argatrobanom i lepirudinom, koji su direktni inhibitori trombina. Cilj tijekom antikoagulacije je održavanje doze za APTV 1,5x veći od normalne vrijednosti [31,37]. Argatroban se eliminira putem jetre, pa se preferira u bolesnika s ABZ-om naspram lepirudina koji se eliminira renalno. Primjena lepirudina više od 5 dana može dovesti do nastanka antilepirudinskih protutijela koja pojačavaju antikoagulaciju, što može dovesti do hemoragije [31]. Liječi se prestankom terapije, te primjenom svježe smrznute plazme i koncentrata faktora VIIa.

Primjena citratne antikoagulacije još je jedna metoda antikoagulantne terapije koja se sve češće koristi. Antikoagulantno djelovanje u regionalnoj antikoagulaciji citratom postiže se sniženjem koncentracije ioniziranog kalcija, infuzijom otopine trinatrijeva citrata u ulaznom dijelu cirkulacije krvi i primjenom dijalizata bez kalcija [31, 37]. Zbog lokalnog djelovanja pogodna

je terapija za bolesnike s hemoragičnom dijatezom koji imaju kontraindikaciju za sistemsku antikoagulaciju. U arterijsku liniju prije filtera dodaje se infuzija trinatrijeva citrata (3-5,5 mmol/L krvi), koji na sebe veže kalcij i onemogućuje započinjanje koagulacijske kaskade [56]. Nakon prolaska krvi kroz filter, u izlaznom dijelu se dodaje infuzija kalcijeva klorida kako bi se njegova koncentracija u krvi održala urednom. Ova metoda ima neke prednosti nad antikoagulacijom bez heparina: protok krvi ne mora biti visok i ugrušci se rijetko javljaju [31]. Doza citrata i kalcija se određuju na temelju redovitih kontrola ionskog kalcija prije (1,01–1,20 mmol/L) i poslije filtera (0,2-0,4 mmol/L).

Rijetko se koristi u IHD-u, ali je preferirana metoda u KBNT-u zbog čestih komplikacija dugotrajne antikoagulantne terapije. Primjena citrata je kontraindicirana u stanjima u kojima je poremećen metabolizam citrata kao što je akutno zatajenje jetre, cirkulacijski šok, trovanje metforminom ili paracetamolom [65].

Komplikacija ove antikoagulacije su hipokalcijemija, hiperkalcijemija, hipernatrijemija i metabolička alkalozna. Hipokalcijemija i hiperkalcijemija se mogu javiti zbog loše regulacije kalcija, a hipokalcijemija i zbog vezanja citrata za ionizirani kalcij u plazmi. Citrat se metabolizira u jetri zbog čega je njegova koncentracije u krvi viša u bolesnika s zatajenjem jetre [31, 37]. Hipokalcijemija se prezentira kao perioralna parestezija, drhtanje, tremor, omaglica, produljenje QT-intervalna na EKG-u ili čak tetanija sa životno ugrožavajućim laringospazmom [31]. Terapija je oralna (kalcijev karbonat) ili intravenska (kalcijev glukonat) primjena kalcija. Akumulacija citrata može se javiti u bolesnika s zatajenjem jetre i dovesti do metaboličke acidoze. Metabolička alkalozna je rijetka pojava i javlja se prilikom metaboliziranja citrata u bikarbonat. Hipernatrijemija se može javiti zbog visokog sadržaja natrija u citratnim otopinama koje mogu dovesti no preopterećenja [65]. Rjeđe se javlja kod primjene ACD-A otopine (antikoagulans citrat dekstroza tipa A).

### **3.7.2.3.2. Komplikacije**

Komplikacije kontinuirane hemodijalize su slične etiologije kao i kod IHD-a, mogu biti vezane za pristup krvotoku (tromboza, krvarenje, infekcija), cirkulaciju krvi (ugrušci, reakcija na filter, hipotermija), antikoagulantnu terapiju (krvarenje, trombocitopenija, alkalozna, hipokalcijemija) ili sam proces dijalize (hipotenzija, disbalans elektrolita, zračna embolija, gubitak nutrijenata). Krvarenje se javlja češće nego u IHD-u, zbog dugotrajne primjene antikoagulantne terapije. Zbrinjavanje je opisano u poglavlju antikoagulantne terapije.

Infekcije se češće javljaju kod primjene centralnih venskih katetera, najčešće kontaminacijom putem konektora, infuzijom tekućine ili bolesnikovom vlastitom florom na ubodnom mjestu

[31]. Vrućica je često prvi simptom, nakon čega se javlja eritem, oticanje, bol te gnojni eksudat u nekim slučajevima. U slučaju aktivne infekcije pristup se ne smije koristiti za dijalizu. Ako je infekcija lokalizirana samo na mjestu izlaza katetera, dovoljna je primjena antibiotika, lokalno i sistemski. No, ako infekcija perzistira, ako postoje znakovi sistemske infekcije, septičke tromboze, endokarditisa, osteomijelitisa ili teške sepse s hipotenzijom, potrebno je odmah ukloniti kateter [31]. Da bi se potvrdilo da je kateter izvor infekcije traži se podudaranje hemokultura središnjeg dijela katetera i periferne krvi ili kulture vrha katetera (uzeta nakon što je kateter uklonjen) i hemokulture periferne krvi. Primjenjuje se empirijska antibiotska terapija koja uključuje vankomicin i aminoglikozide ili cefalosporine treće generacije [66]. Nakon dobivenog antibiograma treba se prilagoditi terapija. Terapija se primjenjuje 2-3 tjedna ili 4-8 tjedana u slučaju metastatske infekcije [31, 66]. Kontrolna hemokultura se uzima 72 sata nakon početka terapije. Može se koristiti i metoda konzerviranja katetera antibiotikom (engl. *antibiotic lock*) gdje se na kraju svake dijalize primjenjuje antibiotska terapija u kateter s ciljem njegove sterilizacija [66].

Grušanje filtera je uobičajena pojava tijekom dijalize. Promjene tlaka na monitoru, jako tamna krv te vidljivi ugrušci u samom filteru su nam pokazatelji zgrušavanja u aparatu za dijalizu [37]. Ako se ugrušci nalaze u nekoj od linija moguće ih je isprati fiziološkom otopinom i zamijeniti, no ako se ispiranjem dijalizata primjeti prisutnost ugruška, potrebno je zamijeniti cijeli sustav (filter i linije) te evaluirati antikoagulantnu terapiju [37].

Hipotermija se javlja zbog dugotrajne izvantjelesne cirkulacije krvi te zbog primjene dijalizata i nadomjesne tekućine niže temperature. Hladnije tekućine se mogu koristiti za prevenciju hipotenzije i poboljšanje ultrafiltracije, no cilj je sniziti temperaturu tijela samo za 0,5-1 °C [37]. Hipotermija može maskirati vrućicu, a time i potencijalnu infekciju u ranom stadiju i ne preporuča se u pacijenata bez svijesti.

Iako je zabilježeno da se hipotenzivne epizode javljaju rijede u KVVHDF-u [67], u bolesnika s neadekvatnom cirkulacijom (sepsa, niska ežekcijska frakcija srca, dijastolička disfunkcija, dijabetička neuropatija) uklonjeni volumen i dalje može biti prevelik [56]. Potrebno je redovito pratiti stanje pacijenta i po potrebi prilagoditi ultrafiltraciju.

Disbalans elektrolita je relativno česta pojava, pogotovo kod velikih doza dijalize. Najčešće se javlja hipokalijemija, koja se jednostavno korigira nadoknadom kalija. Hipofosfatemija se javlja rjeđe i može dovesti do smanjenja srčanog minutnog volumena, krvnog tlaka, slabosti respiratornih mišića, rabdomiolize i disfunkcija granulocita s većim stopama infekcije [56]. Korigira se primjenom enteralne prehrane s visokom koncentracijom fosfora i intravenskom primjenom natrijeva fosfata. Hipomagnezijemija je povezana s razvojem grčeva u pacijenata.

Hiponatrijemija je povezana s osjećajem umora i manjka energije te grčevima [37]. Brza korekcija hiponatrijemija može dovesti do nastanka sindroma osmotske demijelinizacije pa se ispravljanje provodi postupno, brzinom 6-8 mmol/L u 24 sata [31]. Hipernatrijemija i hipokalcijemija se mogu javiti kod primjene regionalne antikoagulacije citratom. Za korekciju hipernatremije može se smanjiti koncentracija natrija u dijalizatu [31].

#### **3.7.2.4. Spora kontinuirana ultrafiltracija (SKUF)**

Spora kontinuirana ultrafiltracija (engl. *slow continuous ultrafiltration, SCUF*) se koristi za uklanjanje izoliranog viška tekućine, bez potrebe za uklanjanjem otopljenih tvari (urea, kalij). Moguće je ukloniti 2-8 litara tekućine u jednom danu, sa sporim kontinuiranim protokom krvi od 100-200 mL/min i uklanjanjem otopljenih tvari u minimalnim količinama [31]. Primjenjuje se najčešće u JIL-u u bolesnika s hipervolemijom, bez teškog metaboličkog poremećaja [37]. Koristi se u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koji su razvili ABZ, za smanjenje volumnog preopterećenja [31]. Volumno preopterećenje je često izrazito veliko kod ovih bolesnika, zbog čega sporije uklanjanje tekućine smanjuje mogućnost razvoja hipotenzije. Nije potrebna primjena nadomjesne tekućine.

#### **3.7.2.5. Trajna niskoeffikasna hemodijaliza i hemodijafiltracija**

Trajna niskofrekventna hemodijaliza i hemodijafiltracija (engl. *sustained low-efficiency hemodialysis and hemodiafiltration, SLED and SLED-F*) su oblici IHD-a [31]. Primjenjuje se u intervalima 4-7 puta tjedno, ali u duljem trajanju od IHD-a, najčešće 6-10 sati. Protok krvi (100-200 mL/min) i dijalizata (100-300 mL/min) je manji nego u IHD-u no usporedbom pojedinačne dijalize postiže se sličan učinak u odstranjenom volumenu tekućine i otopljenih tvari [63]. SLED-F zahtjeva dodatnu infuziju nadomjesne tekućine. Ne postoje točne smjernice za Kt/V kod primjene SLED-a i SLED-F-a, ali se uzima vrijednost od minimalno 3,9 iz smjernica za IHD [28, 31]. U pristupu krvotoku tunelirani ili netunelirani centralni venski kateter je preferirana opcija, iako se AVG i AVF mogu koristiti u slučajevima kada se očekuje kratko trajanje dijalize ili ako se centralni pristup ne može postaviti. Duga primjena AVG-a i AVF-a za kontinuiranu dijalizu povezana je s njihovim oštećenjem i krvarenjem [68]. Može se koristiti za hemodinamski nestabilne bolesnika i bolesnike s povišenim intrakranijalnim tlakom umjesto KBNT-a [31, 69] te u pacijenata koji zahtjevaju puno postupaka koji bi prekivali KBNT, smanjujući time njezinu učinkovitost [70]. Prednost SLED-a je što se može primjenjivati s aparatima za klasičnu hemodijalizu, npr. tijekom noći. Činjenica da je za



primjenu potrebna puno manja upotreba antikoagulantne terapije, smanjujući rizik od krvarenja, može biti benefit za neke pacijente (nedavna operacija) [71].

### **3.8. Prekid terapije hemodijalizom**

Jednako kao i za započinjanje BNT-a, ne postoje točne smjernice za obustavu BNT-a. Postoji naznaka da bi volumen mokraće te koncentracija i klirens kreatinina mogli biti dobri prediktori za obustavu terapije [72, 73].

Prestanak oligurije je najčešće korišten parametar za obustavu dijalize (51-74 %) [74, 75], te volumen mokraće >400 mL/dan bez primjene diuretika rezultira pozitivnim rezultatom u skoro 80 % pacijenata [72]. Ako se primjenjuju diuretici preporuča se minimalni volumen urina od 2000 mL/dan za postizanje pozitivnih rezultata, tj. trajnog prestanka BNT-a [72, 76].

Klirens kreatinina >20 mL/min se pokazao kao dobar parametar za obustavu hemodijalize [45, 77], uz spontano smanjenje serumske koncentracije.

KDIGO smjernice navode prekid BNT-a kada se ostvari zadovoljavajući oporavak bubrežne funkcije i BNT ima veći potencijalni rizik nego benefite [28]. Zbog toga odluka o prekidu terapije ovisi o brojnim čimbenicima, samom stanju pacijenta, njegovoj hemodinamskoj, elektrolitskoj i acidobaznoj stabilnosti, bubrežnim parametrima i rizicima daljnje primjene BNT-a.

#### 4. ZAKLJUČAK

Iako je ABO relativno česta pojava u bolničkoj populaciji, još uvijek ne postoje definitivne smjernice za primjenu različitih modaliteta bubrežne nadomjesne terapije. To je djelomično uzrokovano širokim spektrom uzroka ABO te često kritičnim stanjem u kojem se ti pacijenti nalaze, zbog čega je bez obzira na primjenjeni modalitet stopa mortaliteta visoka u svim skupinama. Ono što možemo zaključiti na temelju dosadašnjih istraživanja primjene različitih modaliteta je:

- IHD se preporuča u hemodinamski stabilnih pacijenata, pacijenata s teškom acidozom, hiperkalijemijom s promjenama na EKG-u, otrovanjima i rabdomiolizi
- IHD zahtjeva postupno produljenje trajanja dijalize i povećanje protoka - prva dijaliza 1-2 sata s protokom do 200 mL/min, postupno povećanje do 4 sata i protoka 400 mL/min
- IHD ima veći rizik razvoja hipotenzije, disekvilibrijskog sindroma i poremećaja elektrolita
- KBNT se preporuča za hemodinamski nestabilne pacijente, pacijente koji zahtijevaju primjenu velikih količina tekućine ili parenteralne prehrane, kataboličnih pacijenata (sepsa), pacijenata s ozljedom glave i povišenim intrakranijalnim tlakom, opeklinama, zatajenjem srca i jetre
- KBNT traje dulje (24-72 sata) te zahtjeva sporije protoke krvi i dijalizata, a u slučaju KVVHF-a i KVVHDF-a primjenu nadomjesne tekućine
- KBNT ima veći rizik od krvarenja i infekcije
- hemodijaliza se prekida kada se postigne zadovoljavajuć oporavak bubrežne funkcije tj. pri volumenu urina >400 mL/dan i klirensu kreatinina >20 mL/min u 24 sata

Zbrinjavanje akutnog bubrežnog zatajenja i propisivanje modaliteta hemodijalize primarno zahtjeva individualizirani pristup samom pacijentu koji ovisi primarno o stručnosti i iskustvu liječnika.

## **5. ZAHVALE**

Veliko hvala mom mentoru, doc. dr. sc. Tonku Gulinu, na ukazanom povjerenju, trudu, izdvojenom vremenu i pruženoj stručnoj pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, majci Katici, ocu Drašku i bratu Reneu, na velikoj ljubavi, razumijevanju, pomoći i podršci koju su mi pružili tijekom studija. Hvala i mom partneru Teu, što je uvijek bio i što će uvijek biti uz mene.

Na kraju, posebna zahvala za moju udrugu EMSA Zagreb i sve kolege studente i liječnike i mnoge druge koje koje sam upoznala preko nje, na brojnim suradnjama i projektima, pruženom povjerenju i što su ovo vrijeme studija učinili divnim razdobljem mog života.

## 6. LITERATURA

1. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13. izdanje. Elsevier; 2015.
2. Thomas M, Sitch A, Dowswell G. The initial development and assessment of an automatic alert warning of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul;26(7):2161-8. doi: 10.1093/ndt/gfq710.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, i sur. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813-8. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
4. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002 May;39(5):930-6. doi: 10.1053/ajkd.2002.32766.
5. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, i sur. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine* 2015;41:1411–1423.
6. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1482-93. Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun 6;9(6):1148. doi: 10.2215/CJN.00710113.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, i sur. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 2005;294(7):813–818. doi:10.1001/jama.294.7.813
8. Cerdá J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Mar;4(3):138-53. doi: 10.1038/ncpneph0722. Epub 2008 Jan 15.
9. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. 2007 Jul;72(2):208-12. doi: 10.1038/sj.ki.5002297. Epub 2007 May 16.
10. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1913-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F.

11. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, i sur. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr;17(4):1135-42. doi: 10.1681/ASN.2005060668. Epub 2006 Feb 22.
12. Ralston SH, Penman I, Strachan MWJ, Hobson R, editors. *Davidson's principles and practice of medicine*. 23. izdanje. London, England: Elsevier Health Sciences; 2021.
13. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996 Sep;50(3):811-8. doi: 10.1038/ki.1996.380.
14. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, i sur. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1613-21. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x.
15. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*. 1996 Feb;24(2):192-8. doi: 10.1097/00003246-199602000-00003.
16. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983 Feb;74(2):243-8. doi: 10.1016/0002-9343(83)90618-6.
17. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041.
18. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May;37(2):85-98.
19. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA, i sur. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1978 Jul;89(1):47-50. doi: 10.7326/0003-4819-89-1-47.
20. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD. The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore)*. 1979 Sep;58(5):362-76.
21. Agrawal M, Swartz R. Acute renal failure. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 1;61(7):2077-88. Erratum in: *Am Fam Physician* 2001 Feb 1;63(3):445.
22. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet*. 1995 Dec 9;346(8989):1533-40. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92057-9.

23. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med.* 1988 Jun;84(6):1067-71. doi: 10.1016/0002-9343(88)90313-0.
24. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, i sur. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):1059-65. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031059.x.
25. Kraut, J., Madias, N. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 6, 274–285 (2010).
26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872. Epub 2004 May 24.
27. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, i sur.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2: 1–138.
29. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, i sur. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009 Oct;35(10):1692-702. doi: 10.1007/s00134-009-1530-4. Epub 2009 Jun 23.
30. Okusa MD, Rosner MH. Overview of the management of acute kidney injury (AKI) in adults [ažurirano 12.5.2022; pristupljeno 13.3.2023.]. U: Palevsky PM, ur. UpToDate [Internet]. UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-acute-kidney-injury-aki-in-adults>
31. Daugirdas JT, Peter Gerard Blake, Ing TS. Handbook of dialysis. 5. izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
32. Lee T. Fistula First Initiative: Historical Impact on Vascular Access Practice Patterns and Influence on Future Vascular Access Care. *Cardiovasc Eng Technol.* 2017 Sep;8(3):244-254. doi: 10.1007/s13239-017-0319-9. Epub 2017 Jul 10.

33. Wadelek J. Haemodialysis catheters. *Anestezjol Intens Ter.* 2010 Oct-Dec;42(4):213-7.
34. Clark EG, Barsuk JH. Temporary hemodialysis catheters: recent advances. *Kidney Int.* 2014 Nov;86(5):888-95. doi: 10.1038/ki.2014.162. Epub 2014 May 7.
35. Rabindranath KS, Kumar E, Shail R, Vaux E. Use of real-time ultrasound guidance for the placement of hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2011 Dec;58(6):964-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.07.025.
36. Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW, Hemodialysis: Principles and Techniques, Floege J, Johnson RJ, Feehally J, ur., *Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition)*, Mosby, 2010, Pages 1053-1059, ISBN 9780323058766, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05876-6.00089-7>.
37. Levy J, Brown E, Daley C, Lawrence A. *Oxford Handbook of Dialysis*. 3. izdanje. OUP Oxford; 2009.
38. Falkenhagen D, Bosch T, Brown GS, Schmidt B, Holtz M, Baurmeister U, i sur. A clinical study on different cellulosic dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant.* 1987;2(6):537-45.
39. Pereira BJ, King AJ, Poutsiaka DD, Strom JA, Dinarello CA. Comparison of first use and reuse of cuprophan membranes on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production by blood mononuclear cells. *Am J Kidney Dis.* 1993 Aug;22(2):288-95. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70320-7.
40. Kerr PG, Kerr PG. Review: Membranes for haemodialysis Correspondence. 2010;15:381–5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01331.x
41. Said N, Lau WJ, Ho YC, Lim SK, Zainol Abidin MN, Ismail AF. A Review of Commercial Developments and Recent Laboratory Research of Dialyzers and Membranes for Hemodialysis Application. *Membranes (Basel)*. 2021 Oct 7;11(10):767. doi: 10.3390/membranes11100767.
42. Anita van Eck van der Sluijs and others, Bleeding risk of haemodialysis and peritoneal dialysis patients, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 36, Issue 1, January 2021, Pages 170–175, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa216>
43. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011 Nov;25(6):271-8. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001. Epub 2011 Aug 26.

44. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep;83(983):575-82. doi: 10.1136/pgmj.2007.059188.
45. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network; Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, i sur. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008 Jul 3;359(1):7-20. Epub 2008 May 20. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2391. doi: 10.1056/NEJMoa0802639.
46. Lin WT, Lai CC, Chang SP, Wang JJ. Effects of early dialysis on the outcomes of critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2019 Dec 4;9(1):18283. doi: 10.1038/s41598-019-54777-9.
47. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, i sur. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(1):R72. doi: 10.1186/cc10061. Epub 2011 Feb 25.
48. Palevsky PM. Kidney replacement therapy (dialysis) in acute kidney injury in adults: Indications, timing, and dialysis dose [ažurirano 18.11.2022; pristupljeno 13.3.2023.]. U: Berns JS, Palevsky PM, ur. UpToDate [Internet]. UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-replacement-therapy-dialysis-in-acute-kidney-injury-in-adults-indications-timing-and-dialysis-dose>
49. Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM; VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;2(4):623-30. doi: 10.2215/CJN.00780207. Epub 2007 May 9.
50. Shimizu K, i sur. Vasopressin secretion by hypertonic saline infusion during hemodialysis: effect of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:796–803.
51. Himmelfarb J. Hemodialysis complications. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jun;45(6):1122-31. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.031.
52. Evans EC. Hemodialysis-related cramps and nocturnal leg cramps--what is best practice? *Nephrol Nurs J*. 2013 Nov-Dec;40(6):549-53.
53. Bellucci A, Schwab SJ. Reactions to the hemodialysis membrane [ažurirano 1.3.2023; pristupljeno 13.3.2023.]. U: Steve J Schwab SJ, ur. UpToDate [Internet]. UpToDate;



- c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/reactions-to-the-hemodialysis-membrane>
54. Daugirdas JT, Ing TS. First-use reactions during hemodialysis: a definition of subtypes. *Kidney Int Suppl.* 1988 Mar;24:S37-43.
55. Golper TA. Continuous kidney replacement therapy in acute kidney injury [ažurirano 23.11.2021; pristupljeno 13.3.2023.]. U: Schwab SJ, Palevsky PM, ur. UpToDate [Internet]. UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/continuous-kidney-replacement-therapy-in-acute-kidney-injury>
56. Macedo E, Mehta RL. Continuous Dialysis Therapies: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016 Oct;68(4):645-657. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.427. Epub 2016 May 28.
57. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial.* 2009 Mar-Apr;22(2):160-4. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00552.x.
58. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, i sur. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):444-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.006.
59. Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaut E; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):803-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181962316.
60. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, i sur. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013 Sep;39(9):1535-46. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z. Epub 2013 Jun 6.
61. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest.* 2019 Mar;155(3):626-638. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.004. Epub 2018 Sep 25.

62. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun;19(6):1233-8. doi: 10.1681/ASN.2007111173. Epub 2008 Mar 12.
63. Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int*. 2005 Feb;67(2):781-95. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67140.x.
64. Murugan R, Kerti SJ, Chang CH, Gallagher M, Clermont G, Palevsky PM, i sur. Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 5;2(6):e195418. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5418.
65. Schneider AG, Journois D, Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit Care*. 2017 Nov 19;21(1):281. doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
66. Allon M. Treatment guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jul;54(1):13-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.006.
67. Balgobin S, Morena M, Brunot V, Besnard N, Daubin D, Platon L, i sur. Continuous Veno-Venous High Cut-Off Hemodialysis Compared to Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration in Intensive Care Unit Acute Kidney Injury Patients. *Blood Purif*. 2018;46(3):248-256. doi: 10.1159/000489082. Epub 2018 Jul 4.
68. Kielstein JT, Golper TA. Prolonged intermittent kidney replacement therapy [ažurirano 24.3.2023; pristupljeno 13.3.2023.]. U: Berns JS, Palevsky PM, ur. UpToDate [Internet]. UpToDate; c2023. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prolonged-intermittent-kidney-replacement-therapy>
69. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, i sur. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 61: 649–672, 2013
70. Edrees F, Li T, Vijayan A. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 May;23(3):195-202. doi: 10.1053/j.ackd.2016.03.003.
71. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis*. 2000 Aug;36(2):294-300. doi: 10.1053/ajkd.2000.8973.

72. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2576-82. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38241.
73. Katayama S, Uchino S, Uji M, Ohnuma T, Namba Y, Kawarazaki H, et al. Factors predicting successful discontinuation of continuous renal replacement therapy. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(4):453–457
74. Mallappallil MC, Mehta R, Yoshiuchi E, Briefel G, Lerma E, Salifu M. Parameters used to discontinue dialysis in acute kidney injury recovery: a survey of United States nephrologists. *Nephron*. 2015;130(1):41-7. doi: 10.1159/000381924. Epub 2015 May 19.
75. Jones SL, Devonald MA. How acute kidney injury is investigated and managed in UK intensive care units—a survey of current practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(5):1186–1190. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft015>
76. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122–133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603017>
77. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2190–2199. doi:10.1001/jama.2016.5828

## **7. ŽIVOTOPIS**

Barbara Borojević rođena je 1998. godine u Zagrebu. Prirodoslovno-matematičku gimnaziju završava u Zagrebu te upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u akademskoj godini 2016./2017. Na drugoj godini studija priključuje se studentskoj udruzi Europska Medicinska Studentska Asocijacija Zagreb (EMSA Zagreb). U sklopu Udruge sudjeluje u organizaciji i provedbi projekata “Zagreb International Medical Summit (ZIMS)”, “Emergency Medicine Summer School (EMSS)”, “Natjecanje u kliničkim vještinama” i “Bolnica za Medvjediće” te promociji medicine i zdravlja sudjelovanjem na raznim događanjima (Festival Zdravlja Karlovac, Zlatni ruj, Back Together Summit). Od 2021. do 2023. godine obnaša dužnost predsjednice Udruge. U slobodno vrijeme volontira u Hrvatskom debatnom društvu u okviru čega je od 2017. do 2020. vodila debatni klub OŠ Remete.