

AKI – ostre uszkodzenie nerek – współczesne spojrzenie na zagadnienie ostrej niezapalnej niewydolności nerek

Michał KOKOT

Jan DUŁAWA

Oddział Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych,
Górnośląskie Centrum Medyczne
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 7
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jan Duława

Słowa kluczowe:

- ostre uszkodzenie nerek
- cystatyna C
- interleukina 18
- fenoldopam

Key words:

- acute kidney injury
- cystatin C
- interleukin 18
- fenoldopam

Aktualne dane kliniczne wskazują na to, że ostra niezapalna niewydolność nerek, określana także jako ostre uszkodzenie nerek (AKI), występuje o wiele częściej jako powikłanie różnych stanów patologicznych lub wykonywanych procedur medycznych, niż dotychczas sądzono. Jednocześnie wykazano, iż nawet niewielkie upośledzenie czynności nerek powoduje niekorzystne następstwa kliniczne. Ponieważ stężenie lub klirens kreatyniny jest relatywnie późnym wskaźnikiem rozwoju AKI, dlatego poszukuje się innych, bardziej użytecznych markerów AKI. Wśród kandydatów wymienia się cystatynę C, NGAL oraz interleukinę 18. Nadal brak jest skutecznego postępowania terapeutycznego w wypadku wystąpienia AKI. Niewątpliwie największą wartość w postępowaniu profilaktycznym ma adekwatne nawodnienie chorego. Wśród testowanych środków farmakologicznych relatywnie największe nadzieje w chwili obecnej budzi selektywny agonista receptorów dopaminergicznych DA-1 fenoldopam.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 164-170)

AKI – acute kidney injury – contemporary approach to the problem of acute noninflammatory kidney insufficiency.

Current clinical data suggest that acute noninflammatory kidney insufficiency, defined now as acute kidney injury (AKI), appears as a complication of different pathological states or medical procedures more frequently than it was described till now. Simultaneously, it was demonstrated that even slight decrease in renal function could have disadvantageous clinical consequences. Since serum concentration or clearance of creatinin is a relatively late indicator of developing kidney injury, therefore, more useful markers of AKI are needed. The most promising candidates are: cystatin C, NGAL or interleukin 18. The efficacious therapeutic procedure of AKI is still lacking. The most valuable prophylactic approach is appropriate hydration of the patient. Among different clinically tested pharmacological agents, probably the best promising one is the dopaminergic selective DA-1 agonist fenoldopam.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 164-170)

Wprowadzenie i podstawowe definicje

Istnieją dane wskazujące, że ostra niewydolność nerek (ONN) często pozostaje nie rozpoznawana, oraz że nawet niewielkie wzrosty stężeń kreatyniny są związane z niekorzystnymi następstwami klinicznymi [12,23,40,71,73,80,81,117]. Jednocześnie dotychczas brakowało precyzyjnych kryteriów definiujących ONN. W celu stworzenia jednorodnych standardów określających ONN w 2002 roku grupa zwana *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) zaproponowała uzgodnienia określone akronimem RIFLE (*risk, injury, failure, loss and ESRD*) służące gradacji zaawansowania ONN [81]. Kolejnym wydarzeniem było utworzenie na konferencji w Vincenzy we Włoszech we wrześniu 2004 struktury zwanej *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) wyłonionej przez ADQI oraz przedstawicieli trzech towarzystw

nefrologicznych: *American Society of Nephrology*, *International Society of Nephrology*, *National Kidney Foundation* i dwóch towarzystw medycyny ratunkowej *European Society of Intensive Care Medicine* i *Society of Critical Care Medicine* [81]. Na konferencji w Amsterdamie we wrześniu 2005 AKIN zaproponowała termin „*acute kidney injury*” (AKI) określający całą różnorodność ONN. Jednocześnie zdefiniowano i wyróżniono kryteria diagnostyczne AKI. W miejsce RIFLE wprowadzono stopnie AKIN [82].

Uznano, iż zbyt często nie zwraca się uwagi na relatywnie małe przyrosty stężeń kreatyniny, uznając je za skutek zmienności oznaczeń laboratoryjnych. W rzeczywistości współczynnik wariancji zmienności laboratoryjnych oznaczeń stężeń kreatyniny osiągany współczesnymi metodami analitycznymi jest mały i już przyrosty rzędu 0,3 mg/dl mają znaczenie kliniczne [81].

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Jan Duława
Oddział Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45-47
Tel.: (032) 25 23 593; Fax: (032) 25 23 593
e-mail: metabol@gcm.pl

Definicja równoznaczna z kryteriami diagnostycznymi AKI [81] to: szybka (dokonująca się w ciągu 48 godz.) redukcja wydolności nerek zdefiniowana jako bezwzględny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 0,3$ mg/dl (≥ 25 $\mu\text{mol/L}$), wzrost procentowy o $>50\%$ lub zmniejszenie wydalania moczu $<0,5$ ml/kg/godz. przez >6 godz.

Definicja ta zakłada konieczność wykonania przynajmniej dwukrotnego oznaczenia w wypadku kreatyniny, a w wypadku pomiarów wielkości wydalania moczu wykluczenia obstrukcji dróg moczowych jak również przednerkowej niewydolności nerek.

Diagnoza AKI opiera się na zmianach obserwowanych w ciągu 48 godz., niemniej ustalenie stopnia wymaga dłuższej obserwacji. ADQI dla dokonania klasyfikacji RIFLE proponował okres 1 tygodnia.

Wykazano kliniczną przydatność kryteriów RIFLE/AKIN, udowadniając istnienie korelacji między zwiększonym ryzykiem zgonu a stopniem AKI [1,4,5,10,53,142].

Ważnym czynnikiem mogącym wpływać na stężenie kreatyniny jest stan wypełnienia łożyska naczyniowego [92]. Dlatego powyższe kryteria mogą być zastosowane dopiero po adekwatnym nawodnieniu chorego.

Zmniejszenie ilości wydalanego moczu jest ważnym kryterium rozpoznania AKI, gdyż nierzadko poprzedza ono wzrost stężenia kreatyniny. Niemniej na jego wielkość wpływ mają również leki moczopędne, stopień nawodnienia chorego i ewentualna obstrukcja dróg moczowych.

Pewne wątpliwości związane są z alternatywnym charakterem klasyfikacji AKI opartym na stężeniu kreatyniny lub na wielkości wydalania moczu. Hoste i wsp. [53] wykazali, że chorzy, których zaklasyfikowano do odpowiedniego stopnia AKI na podstawie wielkości wydalania moczu wykazywali mniejsze ryzyko zgonu niż chorzy zaklasyfikowani do tego samego stopnia na podstawie zmian stężenia kreatyniny.

Specyficzne markery AKI

Ponieważ dotychczas stosowane kryteria AKI oparte o stężenie kreatyniny i wielkość wydalania moczu wykazują określone ułomności oraz niewystarczającą czułość, podejmowane są wysiłki w celu znalezienia bardziej czułych markerów, lepiej obrazujących procesy ostrego uszkodzenia nerki w różnych sytuacjach klinicznych [97,104]. Wśród markerów kandydatów wymienia się: cystatynę C (CC), cząsteczkę uszkodzenia nerki 1-szą (*kidney injury molecule-1*: KIM-1), lipokalinę związaną z żelatynazą neutrofilii (*netrophil gelatinase-associated lipocalin*: NGAL), izoformę trzecią wymiennika sodowo-wodorowego (*sodium/hydrogen exchanger isoform 3*: NHE3), interleukinę-18 (*interleukin-18*: IL-18), N-acetylo- β -D-glukozaminidazę (*N-acetyl- β -glucosaminidase*: NAG), metaloproteinazę macierzy 9 (*matrix metalloproteinase 9*: MMP-9) [146], wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe (*liver-type fatty acid-binding protein*: L-FABP) [113,137] oraz ewentualnie β -podjednostkę mepryny A (*mepirin A β -subunit*: MA β) [50].

Cystatyna C jest inhibitorem proteazy cysteinowej. Jest wydzielana do osocza

Tabela I
Stopnie RIFLE i AKIN dla AKI [81,97].
Stages RIFLE and AKIN for AKI [81,97].

Stopień	Określenie wg RIFLE	Określenie wg AKIN	Stężenie kreatyniny w sur.	Wydalenie moczu
1	ryzyko (Risk)	stopień 1 (stage:1)	wzrost 1,5-2 krotny tj. 150-200% (RIFLE i AKIN) lub zwiększenie stężenia kreatyniny $\geq 0,3$ mg/dl (AKIN)	$<0,5$ ml/kg/godz. przez 6 godz.
2	uszkodzenie (Injury)	stopień 2 (stage 2)	wzrost 2-3 krotny tj. 200-300%	$<0,5$ ml/kg/godz. przez 12 godz.
3	niewydolność (Failure)	stopień 3 (stage 3)	wzrost >3 krotny (tj. $>300\%$) lub stężenie kreatyniny >4 mg/dl z ostrym wzrostem $\geq 0,5$ mg/dl	$<0,3$ ml/kg/godz. przez 24 godz. lub anuria przez 12 godz.
4	utrata (Loss)	to nie stadium lecz skutek końcowy	niewydolność nerek przez >4 tyg.	
5	przewlekła niewydolność nerek (ESRD - End Stage Renal Disease)	to nie stadium lecz skutek końcowy	niewydolność nerek >3 miesiące	
Chorzy wymagający leczenia nerkozastępczego są klasyfikowani jako AKI stage 3.				

przez wszystkie komórki jądrzaste w stałym tempie i ocena jej stężenia nie wymaga korekcji zależnej od wieku, rasy, płci oraz masy mięśniowej. Jest filtrowana w kłębuszkach, a następnie w pełni resorbowana zwrótnie, nie ulega sekrecji [146]. Wydaje się, że jej stężenie w surowicy jest lepszym wskaźnikiem uszkodzenia nerki niż kreatynina [27,43,49]. Wykazano jej wartość w ocenie AKI u chorych w jednostkach intensywnej opieki medycznej [48] oraz w ocenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych wynikających z wystąpienia AKI [127]. Uważa się, że w AKI wzrost jej stężenia następuje do 1-2 dni wcześniej niż odpowiedni wzrost stężenia kreatyniny [48].

KIM-1 jest sierocym receptorem transbłonowym wytwarzanym w dużej ilości w cewce bliższej w następstwie uszkodzenia toksycznego lub niedokrwiennego. Jego domena pozakomórkowa jest po odszczerpieniu proteolitycznym wydalana z moczem [45]. Wzrost jej wydalania towarzyszył operacjom tętniaka aorty brzusznej, serca (poprzedzał wzrost kreatyniny), natomiast nie stwierdzano go w nefropatii pokontrastowej [46,146].

NGAL należy do nadrodziny lipokalin – białek cytozolowych lub sekrecyjnych będących nośnikami hydrofobowych ligandów [95,103]. Ligandami NGAL są syderofory – małe niepeptydowe cząsteczki (< 1 kDa) łączące się z jonami żelaza [94]. NGAL jest czynnikiem indukcyjnym biorącym udział w rozwoju embrionalnym nerki [8]. Indukcja mRNA kodującego NGAL w nerce w wypadku uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego lub po cis-platynie następuje wyraźniej szybciej niż wzrost stężenia kreatyniny czy wydalania N-acetyl-glukozaminidazy [87,131]. U chorych po operacji kardiobypassowej z użyciem bypass-u sercowo-płucnego wzrost stężenia NGAL następuje już po 2 godzinach od zakończenia zabiegu i jego istotny wzrost zapowiada wystąpienie w następnych dobach ostrej niewydolności

nerek (wzrost stężenia kreatyniny powyżej 50%) [86,144]. Zgodnie z teorią „pożaru lasu” podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy lub jej zmniejszony klirens odzwierciedla liczbę nieczynnych nefronów, zaś wzrost stężenia NGAL mówi o liczbie nefronów aktualnie ulegających procesowi destrukcji [95]. Wzrost stężenia NGAL we krwi, moczu i cewkach nerkowych stwierdza się w wypadku niedokrwienia nerek (posocznica, hipowolemia, niewydolność serca), ich uszkodzenia toksycznego (antybiotyki, cisplatylna, bisfosfoniany, niesterydowe leki przeciwzapalne, rentgenowskie środki kontrastowe, hemoglobinuria), uszkodzenia miększego nerek (zapalenia kłębuszkowe nerek, *minimal change disease*, *focal glomerular sclerosis*, nefropatia cukrzycowa), zespołu hemolityczno-mocznicowego i procesów odrzucania przeszczepionej nerki [94]. W badaniu eksperymentalnym (na modelu zwierzęcym) udowodniono, że podanie podskórne lub parenteralne rekombinowanego NGAL w okresie ostrego uszkodzenia niedokrwiennego nerek łagodzi jego niekorzystne skutki [88,94]. Z drugiej strony wykazano, iż myszy z usuniętym genem dla NGAL mają podobny stopień uszkodzenia niedokrwiennego nerek jak typ „dziki” [13]. Ekspresję NGAL indukuje nie tylko uszkodzenie nerek, lecz także proces zapalny nabłonka jelitowego, dróg oddechowych, skóry, infekcje bakteryjne, proces nowotworowy, a także IL-1 β , TNF- α , lipopolisacharydy, zasadowy FGF, prostaglandyna F $_{2\alpha}$, ester forbolowy, deksametazon, kwas retinoidowy, hipoksja [95]. NGAL i inne lipokaliny przysączone w kłębuszkach są wychwytywane przez megalinę umiejscowioną w rąbku szczoteczki cewki bliższej i wchłanianie zwrótnie drogą endocytozy. Niewydolność tego mechanizmu jest przynajmniej częściowo odpowiedzialna za wydalanie NGAL z moczem [55,90]. Uważa się, że zwiększone wytwarzanie NGAL towarzyszące niedokrwienno-reperfuzyjnemu uszkodze-

niu nerek ma miejsce nie tylko w samych nerkach, ale także w wątrobie i białych ciałkach krwi [95].

NHE3 jest transporterem sodowym umiejscowionym w części apikalnej komórki nabłonka cewki bliższej. Białko to jest wypłukiwane wraz z moczem w razie uszkodzenia kanalikula [115]. Wykazano, że NHE3 pozwala odróżnić AKI od przednerkowej niewydolności nerek, nefropatii obstrukcyjnej i infekcji dróg moczowych [28], jest przydatnym markerem AKI w przebiegu zakażenia septycznego [6]. Niestety, aktualne metody oznaczania tego białka wymagają stosowania analizy *Western-Blot*, co jest zbyt skomplikowane dla laboratoriów szpitalnych [146].

Wydalane z moczem MMP-9 oraz NAG są wskaźnikami uszkodzenia cewki bliższej. Wielkość tego wydalania wzrasta w przebiegu AKI. Prawdopodobnie pozwalają różnicować AKI od przewlekłych chorób nerek, przy czym NAG ma wykazywać większą czułość [47].

IL-18 jest prozapalną cytokiną aktywowaną w uszkodzonej cewce bliższej przez kaspazę 1-szą i uwalnianą do moczu w przebiegu AKI. Przeciwciała wiążące IL-18 zmniejszają skutki AKI u myszy [83]. Stwierdzono wzrost wydalania IL-18 u chorych z AKI w odróżnieniu od zdrowych i chorych z niewydolnością przednerkową, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem nercycowym, a także stwierdzono większe jej wydalanie u chorych z przeszczepioną nerką, u których przeszczep podejmował funkcję z opóźnieniem [110, 111]. NGAL i IL-18 są sekwencyjnymi markerami AKI, przy czym u dzieci po operacjach kardiochirurgicznych szczyt wydzielenia NGAL występuje po 2 godz., IL-18 po 12 godz., a wzrost kreatyniny po ok. 48 godz. [109].

L-FABP jest białkiem cytoplazmatycznym odpowiedzialnym za wewnątrzkomórkowy transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Istnieje łącznie 9 rodzajów białek transportujących kwasy tłuszczowe, a L-FABP jest jednym z nich. Wykazują one względną specyficzność tkankową. L-FABP występuje w hepatocytach, enterocytach oraz komórkach cewki bliższej nerki. W uszkodzeniach nerek o różnej etiologii jest wydalane w zwiększonych ilościach z moczem. Wykazano, że L-FABP jest dobrym markerem AKI po operacjach kardiochirurgicznych, jego wydalanie z moczem wzrastało 94- i 45-krotnie odpowiednio w 4 i 12 godzin po zabiegu, znacznie wyprzedzając wzrost stężenia kreatyniny [116]. Wykazano także jego przydatność w monitorowaniu nefropatii pokontrastowej [101], nefropatii wywołanej cis-platyną [102], a także w ocenie stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek [113].

Występowanie i patogeneza AKI

Wyróżnia się różne zespoły kliniczne, których istotnym lub dominującym elementem jest AKI [106]. Wśród nich wymienia się nefropatię wywołaną radiologicznymi środkami cieniującymi. Typowo w wypadku jej wystąpienia stwierdza się początek wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy w 24 do 48 godz. po podaniu kontrastu, ze szczytem w ok. 3-5 dni i powrotem do wartości wyjściowej po ok. 7-10 dobach. Inną ważną, związaną z procedurami medycznymi, przyczy-

ną wystąpienia AKI są zabiegi kardiochirurgiczne. Częstość wystąpienia AKI po interwencji kardiochirurgicznej oceniana jest na 7,7% [77] do 42% [141] przypadków. AKI może wystąpić w przebiegu zakażenia wirusem HIV, zespołu wątrobowo-nerkowego, rabdomyolizy, choroby nowotworowej, jako wynik działania niepożądanego niektórych leków (niesterydowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwnowotworowych, leków przeciwwirusowych - adefowiru, tenofoviru, cidofoviru, acycloviru, indinawiru, a także propofolu i kolistyny), w przebiegu infekcji SARS-CoV (SARS-associated coronavirus) lub wirusami z grupy Hantavirus, po ukąszeniu przez jadowite węże, czy zastosowaniu fosforanowych środków przeczyszczających jelita [106].

Patogeneza AKI jest złożona. Częstość czynnikiem wywołującym AKI jest niedokrwienie nerki, zależne od zaburzeń ciśnienia systemowego i zmniejszenia objętości krwi krążącej. Ważne jest możliwie szybkie rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia, co jest niezbędnym warunkiem odwracalności (całkowitej lub częściowej) choroby. Jeśli nie dochodzi do odpowiedniej interwencji terapeutycznej stan z etapu czynnościowego spadku GFR przechodzi w fazę wstępną z rozpadem aktywnego cytoszkieletu nabłonka cewek, utraty połączeń ścisłych międzykomórkowych, zaburzenia funkcji integrin i ostatecznie do zluszczenia nabłonka do światła cewek [106, 132]. Faza wstępna przechodzi w fazę narastania AKI z obstrukcją światła cewek, przeciekami zwrotnymi przesącza pierwotnego przez obnażone i uszkodzone błony podstawne cewek, powodującym obrzęk tkanki śródmiąższowej. Wzrasta ciśnienie śródcewkowe, hamując hydrodynamicznie przesączenie kłębuszkowe. Przesączenie ulega zmniejszeniu także z powodu równoległe rozgrywających się wydarzeń w naczyniach krwionośnych. Następuje uszkodzenie miocytów i śródbłonka, narasta przewaga czynnościowa substancji naczyniokurczących (endotelina, tromboksany) nad rozszerzającymi (tlenek azotu, prostacyklina). Nasila się aderenacja leukocytów i lokalne mikrowykrępanie śródmiąższowe. Zjawiska te pogłębiają obrzęk śródmiąższowy tkanki nerkowej, przekrwienie rdzenia nerek i dalsze niedokrwienie kory [91, 132]. AKI przechodzi w fazę podtrzymania z nasilonym zjawiskiem apoptozy komórkowej. Wreszcie, przy pomysłnym przebiegu następuje faza zdrowienia. W tej fazie ma miejsce zastępowanie zniszczonych komórek nabłonka cewek przez słabo zróżnicowane komórki prawdopodobnie wywodzące się z komórek macierzystych pnia [2], które podlegają później odpowiedniej specjalizacji. W procesach tych na poziomie molekularnym uczestniczą liczne mediatory i czynniki humoralne. Generacja mediatorów ma szczególne duże natężenie w AKI powstałym po operacjach kardiochirurgicznych z użyciem bypassu sercowo-płucnego. Jest to uwarunkowane aktywacją czynników humoralnych przez kontakt ze sztuczną powierzchnią mającą charakter ciała obcego [121]. Powierzchnie te aktywują czynnik *Hagemana*, co inicjuje wewnątrzpochodny proces krzepnięcia, a dalej aktywację systemu kallikreinowego oraz kontrregulację fibrynolityczną [52, 108].

Ma miejsce także generacja kaskady dopełniacza drogą klasyczną i alternatywną. Jednocześnie dochodzi do aktywacji płytek, ich degranulacji i przylegania do śródbłonka, a także aktywacji granulocytów obojętnochłonnych i bezpośrednio samego śródbłonka, w konsekwencji czego zwiększa się stężenie wolnych molekuł adhezyjnych, cytokin, chemokin, a w szczególności IL-6, IL-8, TNF- α , enzymów litycznych, następuje generacja wolnych rodników tlenowych [16, 19, 35, 61, 62, 99, 108, 126]. Całokształt tych procesów jest ujmowany jako „zespół układowej odpowiedzi zapalnej” (*Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*) [25, 72, 136]. W wypadku AKI indukowanej operacjami kardiochirurgicznymi istotną rolę mogą odgrywać także dwa inne zjawiska. Krew obmywająca sztuczną powierzchnię bypassu sercowo-płucnego jest poddana siłom ścinającym (*shear forces*), co prowadzi do uszkodzenia erytrocytów, uwalniania hemoglobiny, a wreszcie żelaza do aktywności redukcyjno-oksydacyjnej [42, 89]. W szczególności, jeśli zostanie przekroczona zdolność białek surowicy do wiązania uwolnionego wcześniej żelaza (transferyna, laktoferyna), to pozostałe niezwiązane żelazo może przyczyniać się do promowania reakcji wolnorodnikowych. W następstwie tego wzrasta prooksydacyjny potencjał surowicy, a skutkiem jest np. peroksydacja lipidów i dalsze uszkodzenie tkanek [34, 41, 114]. Drugim niekorzystnym zjawiskiem jest mikrozatorowość śródoperacyjna. Materiałem zatorowym są pęcherzyki gazu lub cząstki materialne a skutkiem może być spadek GFR [128].

Propozycje terapeutyczne

Nadal nierozwiązanym zagadnieniem jest skuteczna profilaktyka i leczenie AKI. Najprostszą, najbezpieczniejszą i relatywnie skuteczną metodą postępowania profilaktycznego jest adekwatne przedoperacyjne nawodnienie chorego [14, 135]. W poszukiwaniach skutecznych metod terapeutycznych dużą nadzieję budziły środki zwiększające przepływ krwi przez nerki. W szczególności badano skuteczność dopaminy, używanej w tym celu od lat, która w małych dawkach (ok. 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) pobudza receptory nerkowe DA-1 i DA-2, zwiększając przepływ nerkowy, natriurezę i GFR [106]. Jednak dotychczas przeprowadzone badania jak i dokonane metaanalizy wykazały brak skuteczności dopaminy w leczeniu AKI [11, 26, 36, 60, 79, 134, 145]. Ponadto dopamina podawana nawet w małych dawkach może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytm serca [24], a także powodować niedokrwienie mięśnia sercowego, upośledzenie funkcji limfocytów T, zmniejszenie ukrwienia jelit, niedoczynność tarczycy [98].

Pewną nadzieję budzi inny lek dopaminergiczny, selektywny agonista receptorów DA-1: fenoldopam. W badaniu chorych na oddziale intensywnej opieki medycznej (115 osób) wykazano tendencję do zmniejszenia śmiertelności i liczby koniecznych zabiegów dializy pozaustrojowej po zastosowaniu tego leku [140]. Pozytywny wpływ fenoldopamu na zmniejszenie częstości AKI, szczególnie po operacjach kardiochirurgicznych, potwierdzono także w innych, jakkolwiek opartych o małe popula-

cje chorych, badaniach klinicznych [20, 38,119]. Z drugiej strony nie stwierdzono skuteczności tego leku u chorych na przewlekłą niewydolność nerek, poddawanych angiografii naczyń wieńcowych [76]. Niemniej, pojawia się coraz więcej prac świadczących o klinicznej efektywności tego leku w AKI. Wykazano jego przewagę w porównaniu z dopaminą w ostrej niewydolności nerek w stanach krytycznych (*critically ill patients*) [18], a także w profilaktyce AKI w przebiegu posocznicy [93]. Istnieje już także metaanaliza badań klinicznych przemawiająca za jego skutecznością [66], jednak droga do niepodważalnego udowodnienia jego terapeutycznej przydatności w AKI wydaje się być jeszcze daleka. Pewnym problemem jest działanie hipotensyjne fenoldopamu. Potencjalnym rozwiązaniem mogłoby być podawanie leku bezpośrednio do tętnic nerkowych [121].

Lekiem, który mógłby zwiększać przepływ krwi przez nerki jest teofilina. Jest ona nieselektywnym antagonistą adenozy, dlatego można by oczekiwać zmniejszenia skurczu naczyń nerkowych uwarunkowanego pobudzeniem receptorów A-1 adenozy. Stwierdzono brak jej skuteczności w protekcji nerek w czasie operacji kardiochirurgicznych [63].

Przedśionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) powoduje wzrost GFR poprzez wywołanie rozkurczu tętniczki doprowadzającej oraz skurczu tętniczki odprowadzającej kłębka nerkowego, ponadto hamuje resorpcję zwrotną sodu w kanalikach nerkowych. Jest on, oraz pokrewne mu substancje, brany pod uwagę jako potencjalny lek w AKI. Niemniej dotychczasowe dane nie pozwalają na jednoznaczną ocenę. W badaniu dotyczącym nefropatii kontrastowej [65], dysfunkcji potransplantacyjnej nerki przeszczepionej [125], czy AKI u krytycznie chorych (*critically ill patients*) [3] nie udało się wykazać skuteczności ANP. Analizując efekty stosowania nesiritide (*brain natriuretic peptide*) używanego w leczeniu ostrej niewyrównanej niewydolności serca wykazano brak wpływu lub wręcz pogorszenie funkcji nerek [122,123]. Podobnie nieskuteczny okazał się anaritide (25-aminokwasowa syntetyczna forma ANP) w leczeniu AKI u krytycznie chorych (*critically ill patients*) [74]. Jednak pojawiają się również badania sugerujące pewną skuteczność leków tej grupy. Wykazano skuteczność rekombinowanego ludzkiego ANP (w relatywnie małych dawkach – 50 ng/kg/min we wlewie) w redukcji częstości dializoterapii u chorych po operacjach kardiochirurgicznych [133], a także negatywnie wcześniej ocenionego nesiritide u chorych po operacjach kardiochirurgicznych z zaznaczoną dysfunkcją (EF<40%) lewej komory [84]. Pewnym sukcesem zakończyło się podawanie choremu po transplantacji serca urodylatyny – postaci peptydu natriuretycznego wytwarzanego przez nabłonek kanalka nerkowego. Tylko u 6% chorych otrzymujących urodylatynę wystąpiły cechy AKI w odróżnieniu od chorych z grupy kontrolnej, w której powikłanie to wystąpiło w 20% przypadków [54]. Niestety, kolejna próba kliniczna przeprowadzona u chorych po tranplantacji serca nie potwierdziła tego wyniku [17].

Mannitol działa diuretycznie na drodze

osmotycznej i ma zdolność neutralizowania wolnych rodników. Ridgen zastosował mannitol u dzieci poddanych operacji kardiochirurgicznej, wykazując pozytywny jego wpływ na profilaktykę AKI [120], co potwierdzono w kolejnej próbie klinicznej analizującą znaczenie mannitolu jako składnika „*prime solution*” w czasie stosowania bypassu sercowo-płucnego [33]. Jednak inne badania dały wyniki niejednoznaczne [22,56], nie zezwalając na wyciągnięcie wiążących wniosków na temat ewentualnej skuteczności tego leku w prewencji i leczeniu AKI.

Badano również możliwość zastosowania w leczeniu AKI furosemidu, który jest silnym blokerem resorpcji zwrotnej sodu w kanalikach nerkowych wywołując tym samym efekt diuretyczny. Okazało się, że jego stosowanie u chorych po operacjach kardiochirurgicznych nie przynosi spodziewanych korzyści lub nawet może być szkodliwe [70,75].

Zainteresowanie budzi zastosowanie wazopresyny, szczególnie u chorych ze wstrząsem septycznym. Hormon ten, działając na receptory V2 nerkowych cewek zbiorczych, wywołuje efekt antydiuretyczny, a przez pobudzenie receptorów V1 mięśni gładkich generuje ich skurcz. Wazopresyna jest alternatywnym w stosunku do aminokatecholowych lekiem podnoszącym ciśnienie krwi w przebiegu wstrząsu. Z punktu widzenia nefrologicznego, ważną właściwością wazopresyny jest zwiększenie GFR, nie tylko dzięki podnoszeniu ciśnienia systemowego, a tym samym ciśnienia perfuzyjnego w tętnicy nerkowej, ale także przez preferencyjne zwięźnienie tętniczki odprowadzającej kłębka nerkowego [31]. Efekt hemodynamiczny we wstrząsie przeważa nad efektem antydiuretycznym i wynikiem tego jest ostatecznie zwiększenie wydalania moczu przez nerkę, co korzystnie odróżnia w tym względzie wazopresynę od noradrenaliny [69,112]. Pojawiają się opinie, interpretujące pozytywny wpływ podawania wazopresyny we wstrząsie septycznym głównie jako skutek uzupełnienia jej niedoborów występujących w tym stanie [67,68].

W patogenezie AKI istotną rolę odgrywa proces zapalny. Pentoksyfilina – bloker fosfodiesterazy ma również potencjalne działanie przeciwzapalne. Blokując uwalnianie TNF- α przez komórki zapalne oraz aktywację neutrofilii przez TNF- α i IL-1 [21,130]. Jednak u osób starszych, poddanych operacji kardiochirurgicznej nie wykazano pozytywnego wpływu tego związku na czynność nerek [15].

Innym lekiem przeciwdziałającym procesowi zapalnemu jest N-acetylocysteina. Jest ona również efektywnym zmiataczem wolnych rodników. Stosowano ją głównie w zapobieganiu nefropatii kontrastowej. W pracach, w których wykazano efektywność tego związku, podawano dawki łączne 2x 1000 mg [105] lub nawet 5x1200 mg [78] w okresie około zabiegowym (angiografia naczyń wieńcowych lub ich angioplastyka). Niemniej kilkanaście wykonanych metaanaliz różnych prób klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków co do skuteczności tego leku w zapobieganiu AKI i na wydanie pozytywnych rekomendacji do jego stosowania [7,107,143].

W trakcie interwencji kardiochirurgicz-

nych dochodzi do aktywacji układu współczulnego, czego konsekwencją może być hemodynamiczne upośledzenie krążenia wewnątrznerkowego. Badano wpływ klonidyny, agonisty receptorów α -2 na funkcje nerek w warunkach interwencji kardiochirurgicznych, uzyskując lepszą ogólną stabilizację hemodynamiczną i średnio wyższe wartości GFR po zabiegu w grupie leczonej niż w grupie kontrolnej [64,100]. Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia.

W fazie regeneracji ostrej martwicy cewek nerkowych istotną, chociaż nie do końca zrozumianą rolę odgrywają mezenchymalne komórki pnia pochodzące ze szpiku kostnego. Zastępują one przede wszystkim złuszczone komórki nabłonka cewek ulegając odpowiedniemu różnicowaniu. Prawdopodobnie są one jednak także ogniwem innych mechanizmów ochronnych, np. bezpośrednio zmniejszających stopień uszkodzenia cewek nerkowych [29,96,138]. Możliwa na tym etapie interwencja terapeutyczna polega na mobilizacji komórek pnia. Dotychczasowe wyniki są niejednoznaczne. Mobilizacja przy pomocy cyklofosfamid, łączonego z colony stimulating factor (CSF) nasilała AKI [139], zaś mobilizacja komórek za pośrednictwem cytokin była korzystna [129].

Ponieważ ważnym elementem prewencji AKI jest właściwe namodnienie chorego, pojawiła się idea, by zamiast fizjologicznego roztworu chlorku sodowego zastosować we wlewie wodorowęglan sodu. Badano jego przydatność w zapobieganiu nefropatii kontrastowej [85] uzyskując pozytywne rezultaty. Jednak przeprowadzona w Mayo Clinic retrospektywna analiza przypadków, w których zastosowano profilaktycznie wodorowęglan sodu celem uniknięcia nefropatii kontrastowej wykazała, że zastosowanie tego związku nie tylko nie daje oczekiwanych pozytywnych rezultatów, lecz wręcz promuje wystąpienie AKI. Jedynie stosowanie wodorowęglanu sodu łącznie z N-acetylocysteiną lub samej N-acetylocysteiny nie prowadziło do pogorszenia stanu pacjenta – jakkolwiek pozostało również bez efektu ochronnego przed wystąpieniem AKI [37].

Zastanawiano się również nad zastosowaniem zapobiegawczego leczenia nerkozastępczego celem uniknięcia AKI. Na małej grupie chorych (44 osoby) ze stężeniem wyjściowym kreatyniny w surowicy >2,5 mg/dl przeprowadzono próbę kliniczną polegającą na zastosowaniu profilaktycznej dializy w okresie okołozabiegowym (interwencje kardiochirurgiczne). Uzyskano pomyślny wynik polegający na redukcji śmiertelności w grupie badanej do 4,8% oraz konieczności dializoterapii z powodu rozwiniętej ostrej niewydolności nerek do 4,8% w stosunku do wartości odpowiednio 30,4% i 34,8% w kontrolnej grupie chorych nie dializowanych profilaktycznie [30].

Udało się wykazać, że stopień oksydacji białek osocza, oceniany jako zawartość karbonylu oraz oksydacji tiolowej (*thiol oxidation*) u chorych z AKI jest wyższy niż u zdrowych, u chorych z przewlekłą schyłkową niewydolnością nerek i u chorych krytycznie (*critically ill patients*) bez AKI [51]. Obserwacje te mogą sugerować zasadność ewentualnej terapii antyoksydacyjnej u chorych z AKI.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje kwestia genetycznej podatności na wystąpienie AKI. Badano polimorfizmy genów TNF- α i przeciwzapalnej cytokiny IL-10. Okazało się, że genotypy warunkujące wysoką produkcję TNF- α i niską IL-10 sprzyjają wystąpieniu tego powikłania i odwrotnie, genotypy będące przyczyną niskiego wytwarzania TNF- α i wysokiego IL-10 chronią przed jego wystąpieniem. Dlatego wydaje się, że czynniki genetyczne mogą być istotną determinantą wystąpienia i śmiertelności w przebiegu AKI [57,58].

AKI w przebiegu operacji naprawczych tętniaków aorty

Wśród przedstawianych wcześniej przyczyn o charakterze jatrogennym najważniejszą obok nefropatii kontrastowej jest interwencja zabiegowa dotycząca serca. Istnieje jednak jeszcze jedna kategoria zabiegów naczyniowych nie ściśle kardiochirurgicznych, stosunkowo często powodujących wystąpienie AKI. Są to zabiegi naprawcze tętniaków aorty [9,39,59,118,124]. *Hagivara* et al. [44] zajmował się określeniem częstości występowania przewlekłej niewydolności nerek u chorych z tętniakami aorty, wpływem operacji tętniaków na wystąpienie pozabiegowego AKI oraz porównaniem częstości wystąpienia „de novo” przewlekłej niewydolności nerek lub szybkością jej progresji u chorych leczonych zachowawczo lub operacyjnie. Badania przeprowadzono na populacji 350 osób (średnia wieku 69,8 \pm 10,7 lat). Okazało się, że już na początku obserwacji 25,7% chorych z tętniakami aorty miało przewlekłą niewydolność nerek, a w czasie 30 miesięcznej obserwacji ich ilość wzrosła do 33,4%. U 27,5% osób poddanych operacji naprawczej wystąpiła pozabiegowa ostra niewydolność nerek, w tym u 9,3% chorych konieczne było przeprowadzenie hemodializy lub ciągłej hemodiafiltracji. Przedoperacyjnymi czynnikami ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek były: obecność tętniaka rozwarstwiającego, płeć żeńska oraz przedoperacyjne stężenie kreatyniny w surowicy, zaś śródoperacyjnymi: czas jej trwania, wielkość utraty krwi oraz objętość przetoczony krwi. Porównano również szanse chorych leczonych zachowawczo i operacyjnie. Tempo przyrostu kreatyniny w czasie obserwacji różniło się nieznamienicie w obu grupach, ale było wyższe niż podawane przez *Erisen* et al. [32] dla przeciętnej populacji. Jednak 5-letnie przeżycie wśród chorych cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek i tętniaka aorty leczonych zabiegowo wynosiło 67,3%, a leczonych zachowawczo 49,5%.

Podsumowanie

Ostre uszkodzenie nerek może być powikłaniem klinicznym wielu stanów patologicznych lub następstwem niektórych procedur medycznych. Jego wystąpienie wiąże się z pogorszeniem rokowania u chorego. Aktualnie uwaga badaczy skupiona jest na doskonaleniu postępowania diagnostycznego oraz próbach opracowania skutecznego postępowania profilaktycznego i leczniczego. Obok tradycyjnych wskaźników, takich jak klirens kreatyniny, stosuje się nowe markery biochemiczne, lepiej obrazujące dynamikę AKI. Niestety, postęp w opraco-

waniu metod terapeutycznych jest znacznie skromniejszy. Wśród badanych leków jedynie nieliczne, jak n. p. fenoldopam mogą budzić pewne nadzieje na poprawę efektywności leczenia AKI, ale do chwili obecnej nie uzyskano niepodważalnego dowodu ich skuteczności terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. **Abosaif N.Y., Tolba Y.A., Heap M. et al.:** The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 1038.
2. **Al Awqati Q., Olivier J.A.:** Stem cells in the kidney. *Kidney Int.* 2002, 61, 387.
3. **Allgren R.L., Marbury T.C., Rahman S.N. et al.:** Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 828.
4. **Askenazi D.J., Bunchman T.E.:** Pediatric acute kidney injury: The use of the RIFLE criteria. *Kidney Int.* 2007, 71, 963.
5. **Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R.:** A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1203.
6. **Bagshaw S.M., Langenberg C., Haase M.:** Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 1285.
7. **Bagshaw S.M., McAlister F.A., Manns B.J., Ghali W.A.:** Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: A case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch. Intern. Med.* 2006, 166, 161.
8. **Barasch J., Yang J., Ware C.B. et al.:** Mesenchymal to epithelial conversion in rat metanephros is induced by LIF. *Cell* 1999, 99, 377.
9. **Barratt J., Parajasingam R., Sayers R.D., Feehally J.:** Outcome of acute renal failure following surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000, 20, 163.
10. **Bell M., Liljestam E., Granath F. et al.:** Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the FIFLE criteria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 354.
11. **Bellomo R., Chapman M., Finfer S. et al.:** Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000, 356, 2139.
12. **Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al.:** Acute renal failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care* 2004, 8, R204.
13. **Berger T., Togawa A., Duncan G.S. et al.:** Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 1834.
14. **Blanz R.C.:** Pathophysiology of prerenal azotemia. *Kidney Int.* 1998, 53, 512.
15. **Boldt J., Brosch C., Piper S.N. et al.:** Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients. *Crit. Care Med.* 2001, 29, 952.
16. **Bonventre J.V., Zuk A.:** Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004, 66, 480.
17. **Brenner P., Meyer M., Reichenspurner H. et al.:** Significance of prophylactic urodelatin (INN: ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplant. *Eur. J. Med. Res.* 1995, 1, 137.
18. **Brienza N., Malcangi V., Dalfino L. et al.:** A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2006, 34, 707.
19. **Burne-Taney M.J., Rabb H.:** The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003, 12, 85.
20. **Caimmi P.P., Pagani L., Micalizzi E. et al.:**

Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003, 17, 491.

21. **Calgi K., Ulas M.M., Ozisik K. et al.:** The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2005, 20, 45.
22. **Carcoana O.V., Mathew J.P., Davis E. et al.:** Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: A randomized clinical trial. *Anesth. Analg.* 2003, 97, 1222.
23. **Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al.:** Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3365.
24. **Chioloro R., Borgeat A., Fisher A.:** Postoperative arrhythmias and risk factors after open heart surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991, 39, 81.
25. **Cremer J., Martin M., Redl H. et al.:** Systemic inflammatory response after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, 61, 1714.
26. **Denton M.D., Chertow G.M., Brady H.R.:** "Renaldose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996, 50, 4.
27. **Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G.:** Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 221.
28. **du Cheyron D., Daubin C., Poggioni J. et al.:** Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 497.
29. **Duffield J.S., Park K.M., Hsiao L.L. et al.:** Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1743.
30. **Durmaz I., Yagdi T., Calkavur T. et al.:** Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2003, 75, 859.
31. **Edwards R.M., Trizna W., Kinter L.B.:** Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am. J. Physiol.* 1989, 256, F274.
32. **Eriksen B.O., Ingebretsen O.C.:** The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effect of gender and age. *Kidney Int.* 2006, 69, 375.
33. **Fisher A.R., Jones P., Barlow P. et al.:** The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion* 1998, 13, 181.
34. **Flaherty J.T., Weisfeldt M.L.:** Reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 1988, 5, 409.
35. **Frering B., Philip I., Dehous M. et al.:** Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002, 21, 232.
36. **Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J.:** Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann. Intern. Med.* 2005, 142, 510.
37. **From A.M., Bartholmai B.J., Williams A.W. et al.:** Sodium Bicarbonate is Associated with an Increased Incidence of Contrast Nephropathy: A Retrospective Cohort Study of 7977 Patients at Mayo Clinic. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 10.
38. **Garwood S., Swamidoss C.P., Davis E.A. et al.:** A case series of low dose fenoldopam in seventy cardiac surgical patients at increased risk of renal dysfunction. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003, 17, 17.
39. **Godet G., Fleron M.H., Vicaut E. et al.:** Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth. Analg.* 1997, 85, 1227.
40. **Gruberg L., Mintz G.S., Mehran R. et al.:** The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 36, 1542.
41. **Gutteridge J.M.C., Quinlan G.J.:** Antioxidant pro-

- tection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: The important primary role for iron-binding and iron oxidizing proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1992, 1159, 248.
42. **Gutteridge J.M.C.**: Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxydation can be released from hemoglobin by peroxides. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.* 1986, 201, 291.
 43. **Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al.**: Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann. Thorac. Surg.* 2009, 88, 124.
 44. **Hagivara S., Saima S., Negishi K. et al.**: High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysms. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1361.
 45. **Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al.**: Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002, 62, 237.
 46. **Han W.K., Wagener G., Zhu Y.**: Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 873.
 47. **Han W.K., Waikar S.S., Alinani A. et al.**: Urinary biomarkers for detection of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 316A, 2005, 16, 316A.
 48. **Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J. et al.**: Early detection of acute renal failure by serum cystatin c. *Kidney Int.* 2004, 66, 1115.
 49. **Herget-Rosenthal S., Pietruck F., Volbracht L. et al.**: Serum cystatin C-A superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin. Nephrol.* 2005, 64, 41.
 50. **Herzog C., Seth R., Shah S.V., Kaushal G.P.**: Role of meprin A in renal epithelial cell injury. *Kidney Int.* 2007, 71, 1009.
 51. **Himmelfarb J., McMonagle E., Freedman S. et al. The PICARD Group**: Oxidative stress is increased in critically ill Patients with acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2449.
 52. **Hornick P., Taylor K.M.**: Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *W: Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, ed. by Gravelle G.P., Davis R.F., Korusz M., Utley J.R., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, str. 303-320
 53. **Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. et al.**: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit. Care* 2006, 10, R73.
 54. **Hummel M., Kuhn M., Bub A. et al.**: Urodilatin: A new peptide with beneficial effects in the post-operative therapy of cardiac transplant recipients. *Clin. Investig.* 1992, 70, 674.
 55. **Hvidberg V., Jacobsen C., Strong R.K. et al.**: The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005, 579, 773.
 56. **Ip-Yam P.C., Murphy S., Baines M. et al.**: Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: The effects of temperature and mannitol. *Anesth. Analg.* 1994, 78, 842.
 57. **Jaber B.L., Pereira B.J., Bonventre J.V., Balakrishnan V.S.**: Polymorphism of host response genes: Implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 2005, 67, 14.
 58. **Jaber B.L., Rao M., Guo D. et al.**: Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 2004, 25, 212.
 59. **Kashyap V.S., Cambria R.P., Davison J.K., L'Italien G.J.**: Renal failure after thoracoabdominal aortic surgery. *J. Vasc. Surg.* 1997, 26, 949.
 60. **Kellum J.A., Decker J.M.**: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2001, 29, 1526.
 61. **Kinsey G.R., Li L., Okusa M.D.**: Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp. Nephrol.* 2008, 109, e102.
 62. **Kirklin J.K., Westaby S., Blackstone E.H. et al.**: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983, 86, 845.
 63. **Kramer B.K., Preuner J., Ebenburger A. et al.**: Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 910.
 64. **Kulka P.J., Tryba M., Zenz M.**: Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: Results of a randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.* 1996, 24, 947.
 65. **Kurnik B.R., Allgren R.L., Genter F.C. et al.**: Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am. J. Kid. Dis.* 1998, 31, 674.
 66. **Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Tumlin J.A. et al.**: Beneficial impact of fenoldopam in critically-ill patients with or at risk for acute renal failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 49, 56.
 67. **Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M. et al.**: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997, 95, 1122.
 68. **Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M. et al.**: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit. Care Med.* 1997, 25, 1279.
 69. **Landry D.W., Oliver J.A.**: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2001, 348, 588.
 70. **Lassnigg A., Donner E., Grubhofer G. et al.**: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 97.
 71. **Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.**: Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1597.
 72. **Leithead J.A., Ferguson J.W., Bates C.M.**: The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*, 2009, 58, 443.
 73. **Levy M.M., Macias W.L., Vincent J.L. et al.**: Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2005, 33, 2194.
 74. **Lewis J., Salem M.M., Chertow G.M. et al.**: Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 767.
 75. **Lombardi R., Ferreiro A., Servetto C.**: Renal function after cardiac surgery: Adverse effect of furosemide. *Ren. Fail.* 2003, 25, 775.
 76. **Madyoon H., Murray P., Wang A. et al.**: CONTRAST Investigators: Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast induced nephropathy: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290, 2284.
 77. **Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G. et al.**: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann. Intern. Med.* 1998, 128, 194.
 78. **Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al.**: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 2773.
 79. **Marik P.E.**: Low-dose dopamine: A systematic review. *Intensive Care Med.* 2002, 28, 877.
 80. **McCullough P.A., Soman S.S.**: Contrast-induced nephropathy. *Crit. Care Clin.* 2005, 21, 261.
 81. **Mehta R.L., Kellum J.A., Levin A.**: From Acute renal Failure to Acute Kidney Injury: What's Changed? *NephSAP* 2007, 6, 281.
 82. **Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.**: Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an Initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007, 11, R31.
 83. **Melnikov V.Y., Ecder T., Fantuzzi G. et al.**: Impaired IL-18 processing protects caspase-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 2001, 107, 1145.
 84. **Mentzner R.M., Oz M.C., Sladen R.N. et al. NAPA Investigators**: Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. The NAPA trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 49, 716.
 85. **Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al.**: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291, 2328.
 86. **Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al.**: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365, 1231.
 87. **Mishra J., Ma Q., Prada A. et al.**: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 2534.
 88. **Mishra J., Mori K., Ma Q. et al.**: Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 3073.
 89. **Moat N.E., Evans T.E., Quinlan G.J., Gutteridge J.M.**: Chelatable iron and copper can be released from extracorporeally circulated blood during cardiopulmonary bypass. *Fed. Eur. Biochem. Soc.* 1993, 328, 103.
 90. **Moestrup S.K., Veroust P.J.**: Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu. Rev. Nutr.* 2001, 21, 407.
 91. **Molitoris B.A., Sutton T.A.**: Endothelial injury and dysfunction: Role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int.* 2004, 66, 496.
 92. **Moran S.M., Myers B.D.**: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985, 27, 928.
 93. **Morelli A., Ricci Z., Bellomo R. et al.**: Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit. Care Med.* 2005, 33, 2451.
 94. **Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al.**: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 610.
 95. **Mori K., Nakao K.**: Neutrophil gelatinase associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007, 71, 967.
 96. **Morigi M., Imberti B., Zoja C. et al.**: Mesenchymal stem cells are renoprotective, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1794.
 97. **Murray P.T., Palevsky P.M.**: Acute Kidney Injury and Critical Care Nephrology. *NephSAP* 2007, 6, 286.
 98. **Murray P.T.**: Use of dopaminergic agents for renoprotection in the ICU. *W: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer-Verlag, str. 637-648, 2003
 99. **Musial J., Niewiarowski S., Hershock D. et al.**: Loss of fibrinogen receptors from the platelet surface during simulated extracorporeal circulation. *J. Lab. Clin. Med.* 1985, 105, 514.
 100. **Myles P.S., Hunt J.O., Holdgaard H.O. et al.**: Clonidine and cardiac surgery: Haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery. *Anaesth. Intensive Care* 1999, 27, 137.
 101. **Nakamura T., Sugaya T., Node K. et al.**: Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, 439.
 102. **Negishi K., Noiri E., Doi K. et al.**: Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am. J. Pathol.* 2009, 174, 1154.
 103. **Nguyen M.T., Devarajan P.**: Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 2151.
 104. **Nickolas T.L., Barasch J., Devarajan P.**: Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 127.
 105. **Ochoa A., Pellizzon G., Addala S. et al.**: Abbreviated dosing of N-acetyl-cysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J. Interv. Cardiol.* 2004, 17, 159.
 106. **Palevsky M.P., Murray P.T.**: Acute Kidney Injury and Critical Care Nephrology. *NephSAP* 2006, 5, 72.
 107. **Pannu N., Wiebe N., Tonelli M.**: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006,

- 295, 2765.
108. **Paparella D., Yau T.M., Young E.:** Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002, 21, 232.
 109. **Parikh C., Mishra J., Ma Q. et al.:** NGAL and IL-18: Novel early sequential predictive biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 45A.
 110. **Parikh C.R., Devarajan P.:** New biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008, 36 (4 Suppl.), S159.
 111. **Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. et al.:** Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 405.
 112. **Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A., Walley K.R.:** Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002, 96, 576.
 113. **Pelsers M.M.:** Fatty acid-binding protein as marker for renal injury. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2008, 241, 73.
 114. **Pepper J.R., Mumby S., Gutteridge J.M.C.:** Sequential oxidative damage and changes in iron-binding and iron-oxidizing plasma antioxidants during cardiopulmonary bypass surgery. *Free Radic. Res.* 1994, 21, 377.
 115. **Pistikun T., Shen R.F., Knepper MA.:** Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 13368.
 116. **Portilla D., Dent C., Sugaya T. et al.:** Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008, 73, 465.
 117. **Praught M.L., Shlipak M.G.:** Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005, 14, 265.
 118. **Pronovost P.J., Dang D., Dorman T. et al.:** Intensive care unit nurse staffing and the risk for complications after abdominal aortic surgery. *Eff. Clin. Pract.* 2001, 4, 199.
 119. **Ranucci M., Soro G., Barzaghi N. et al.:** Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2004, 78, 1332.
 120. **Ridgen S.P., Dillon M.J., Kind P.R. et al.:** The beneficial effect of mannitol on postoperative renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Clin. Nephrol.* 1984, 21, 148.
 121. **Rosner M.H., Okusa M.D.:** Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 19.
 122. **Sackner-Bernstein J.D., Kowalski M., Fox M., Aaronson K.:** Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure. A pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293, 1900.
 123. **Sackner-Bernstein J.D., Skopicki H.A., Aaronson K.D.:** Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005, 111, 1487.
 124. **Safi H.J., Harlin S.A., Miller C.C. et al.:** Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J. Vasc. Surg.* 1996, 24, 338.
 125. **Sands J.M., Neylan J.F., Olson R.A. et al.:** Atrial natriuretic factor does not improve the outcome of cadaveric renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991, 1, 1081.
 126. **Sheridan A.M., Bonventre J.V.:** Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000, 9, 427.
 127. **Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R. et al.:** Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 2049.
 128. **Sreeram G.M., Grocott H.P., White W.D. et al.:** Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiovasc. Vasc. Anesth.* 2004, 18, 548.
 129. **Stokman G., Leemans J.C., Claessen N. et al.:** Hematopoietic stem cell mobilization therapy accelerates recovery of renal function independent of stem cell contribution. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1684.
 130. **Sullivan G.W., Carper H.T., Novick W.J., Mandell G.L.:** Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect. Immun.* 1988, 56, 1722.
 131. **Supavekin S., Zhang W., Kucherlapati R. et al.:** Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2003, 63, 1714.
 132. **Sutton T.A., Fisher C.J., Molitoris B.A.:** Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002, 62, 539.
 133. **Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al.:** Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure. A randomized placebo controlled trial. *Crit. Care Med.* 2004, 32, 1310.
 134. **Tang A.T., El-Gamel A., Keevil B. et al.:** The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: Assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999, 15, 717.
 135. **Tang I.Y., Murray P.T.:** Prevention of perioperative ARF: What works? *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004, 18, 91.
 136. **Taylor K.:** SIRS - The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1996, 61, 1607.
 137. **Thurman J.M., Parikh C.R.:** Peeking into the black box: New biomarkers for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008, 73, 379.
 138. **Togel F., Hu Z., Weiss K. et al.:** Administered mesenchymal stem cells protect against acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005, 289, 31.
 139. **Togel F., Isaac J., Westenfelder C.:** Hematopoietic stem cell mobilization-associated granulocytosis severely worsens acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1261.
 140. **Tumlin J.A., Finkel K., Murray P.T. et al.:** Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Am. J. Kid. Dis.* 2005, 46, 26.
 141. **Tuttle K.R., Worrall N.K., Dahlstrom L.R. et al.:** Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 76.
 142. **Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al.:** An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006, 34, 1913.
 143. **Vaitkus P.T., Brar C.:** N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: Publication bias perpetuated by metaanalyses. *Am. Heart J.* 2007, 153, 275.
 144. **Wagener G., Jan M., Kim M. et al.:** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006, 105, 485.
 145. **Woo E.B., Tang A.T., el-Gamel A. et al.:** Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: Science or fiction? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002, 22, 106.
 146. **Zhou H., Hewitt S.M., Yuen P.S., Star R.A.:** Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise. *NephSAP* 2006, 5, 63.