



GÖTEBORGS UNIVERSITET

KAN HOTANDE/MANIFEST NJURSVIKT BEHANDLAS INNAN CRRT, DEL 1

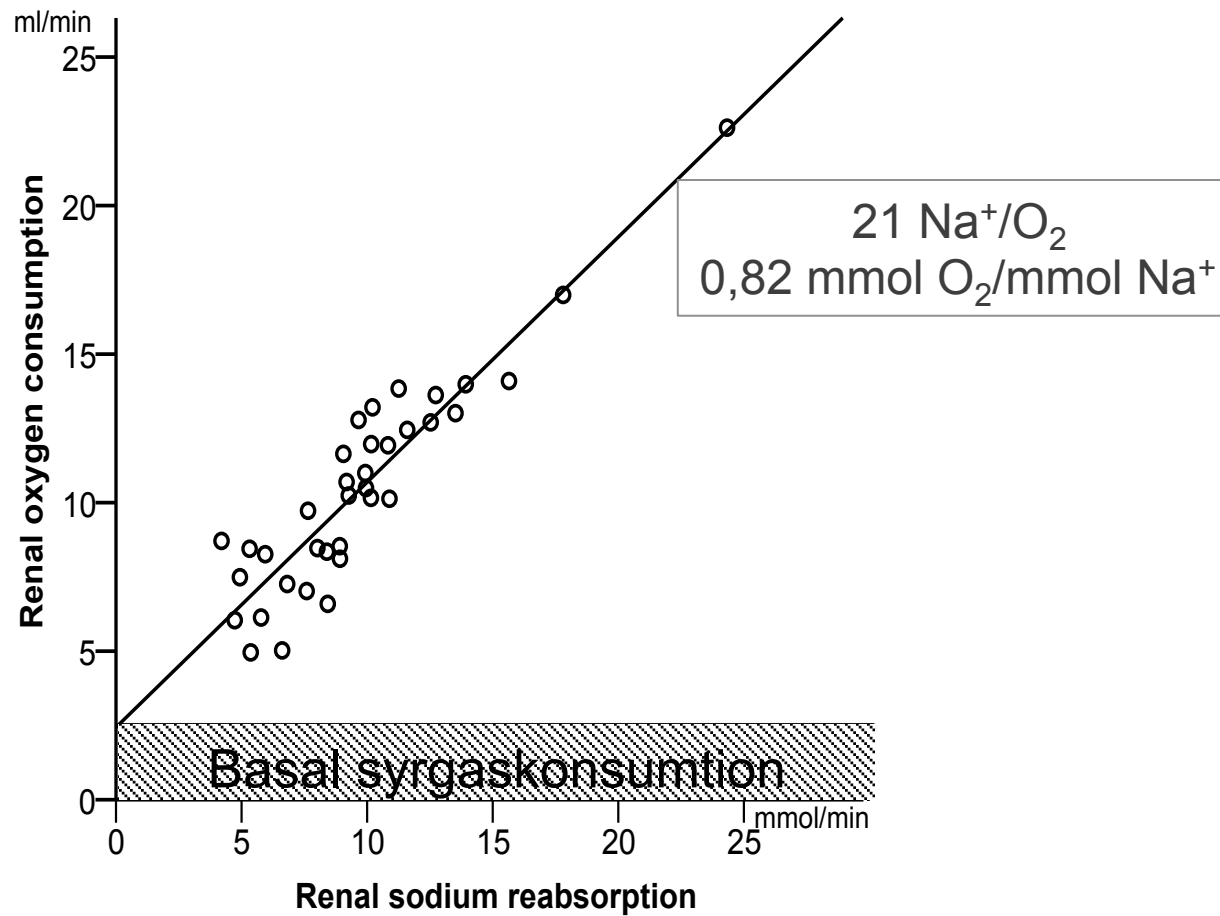
– HUR VI KAN PÅVERKA NJUREN OCH DESS FUNKTION

Med Dr, Överläkare Bengt Redfors
Thoraxoperation/TIVA, SU/Sahlgrenska, Göteborg

SFAIs Intensivvårdskurs 2012

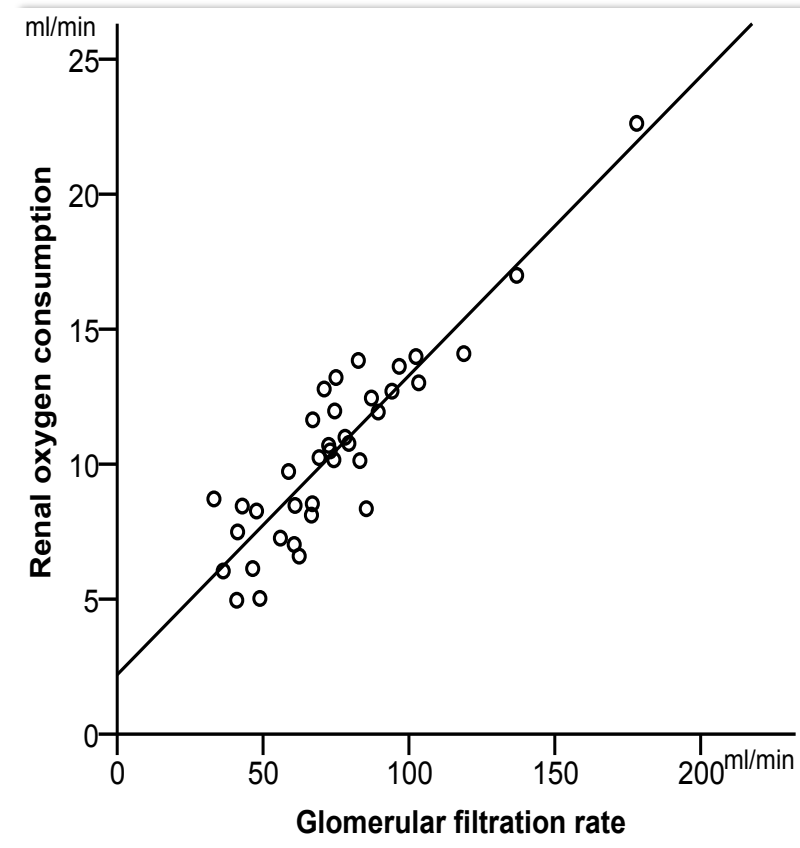
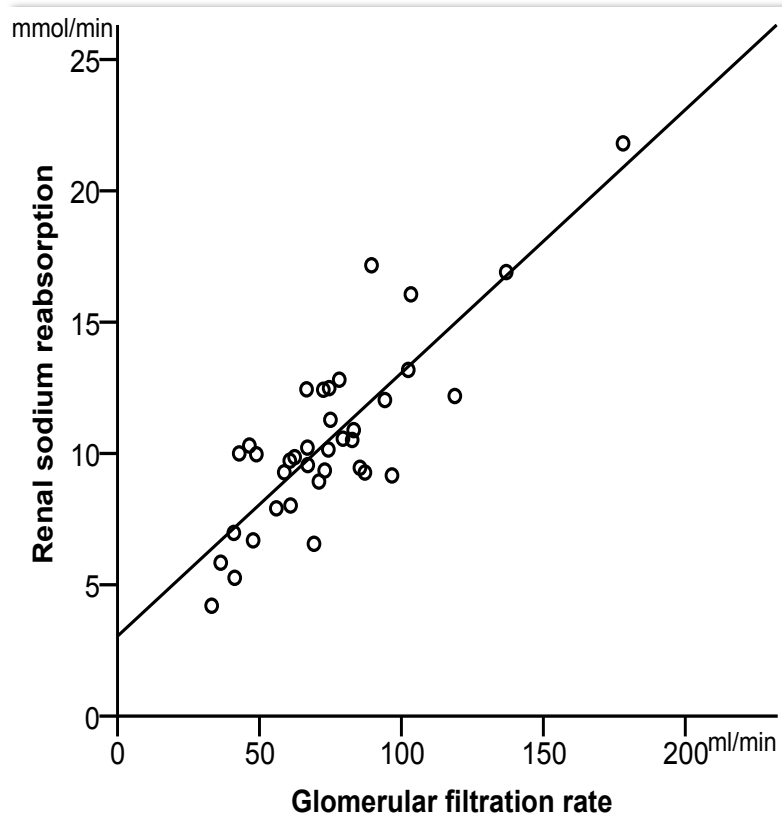
Sahlgrenska akademien

NATRIUMREABSORPTION – SYRGASKONSUMTION

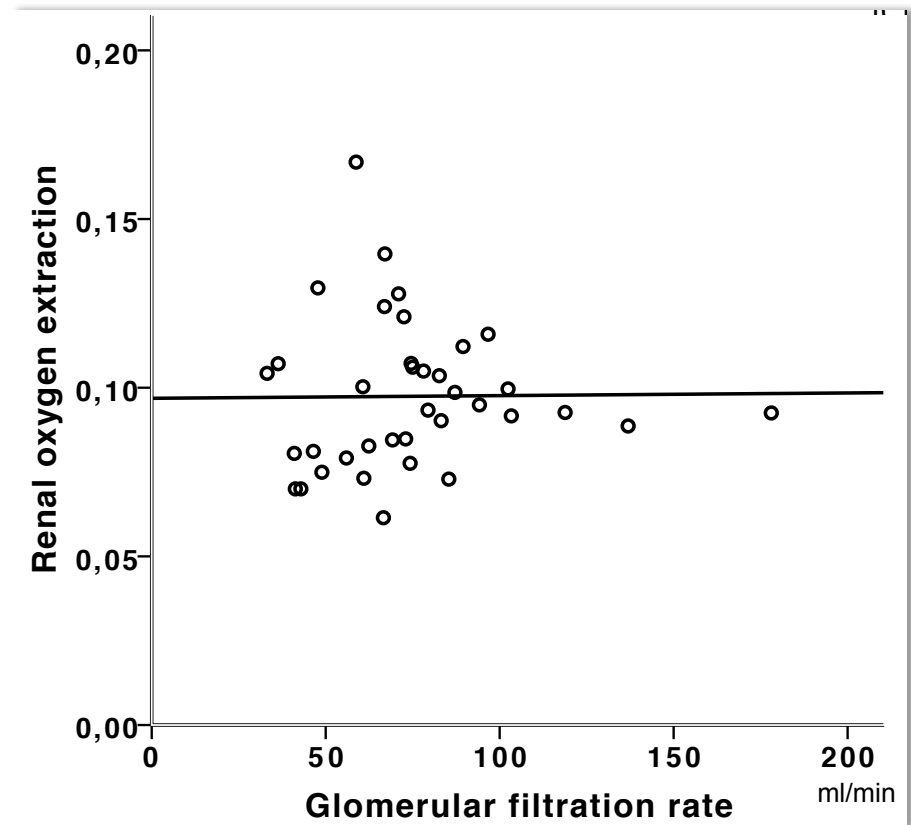
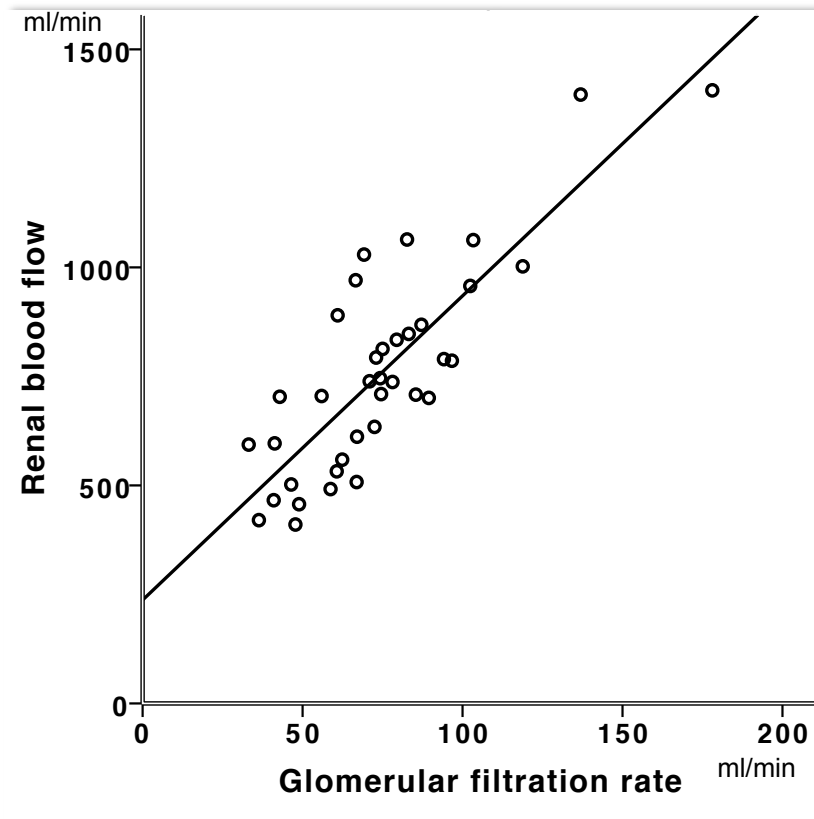


Redfors et al Crit Care Med
2010;38:1695-701

NORMAL NJURE



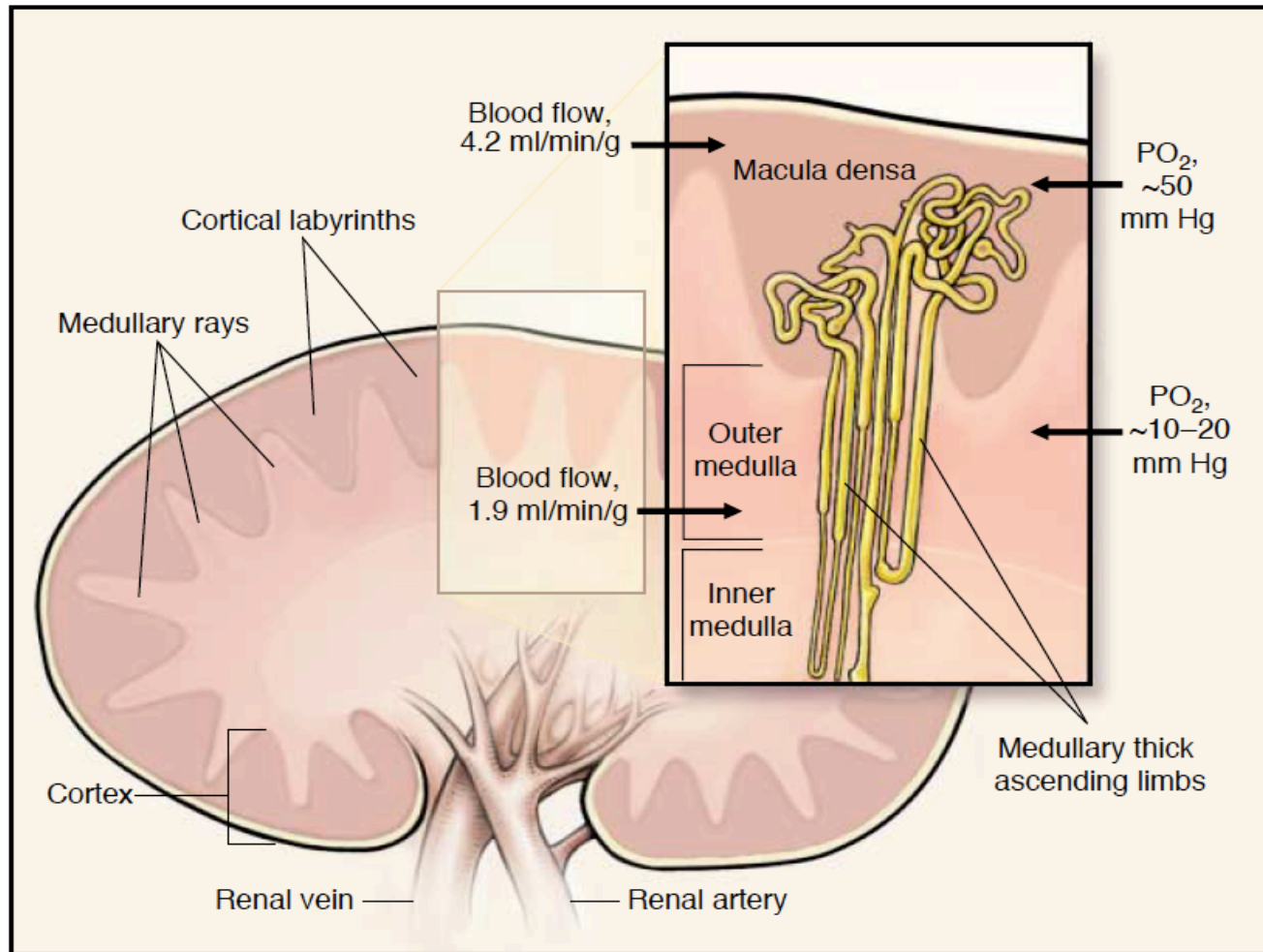
NORMAL NJURE



RBF och GFR regleras inbördes så att njurens syresättning hålls konstant



RENAL SYRGASTENSION

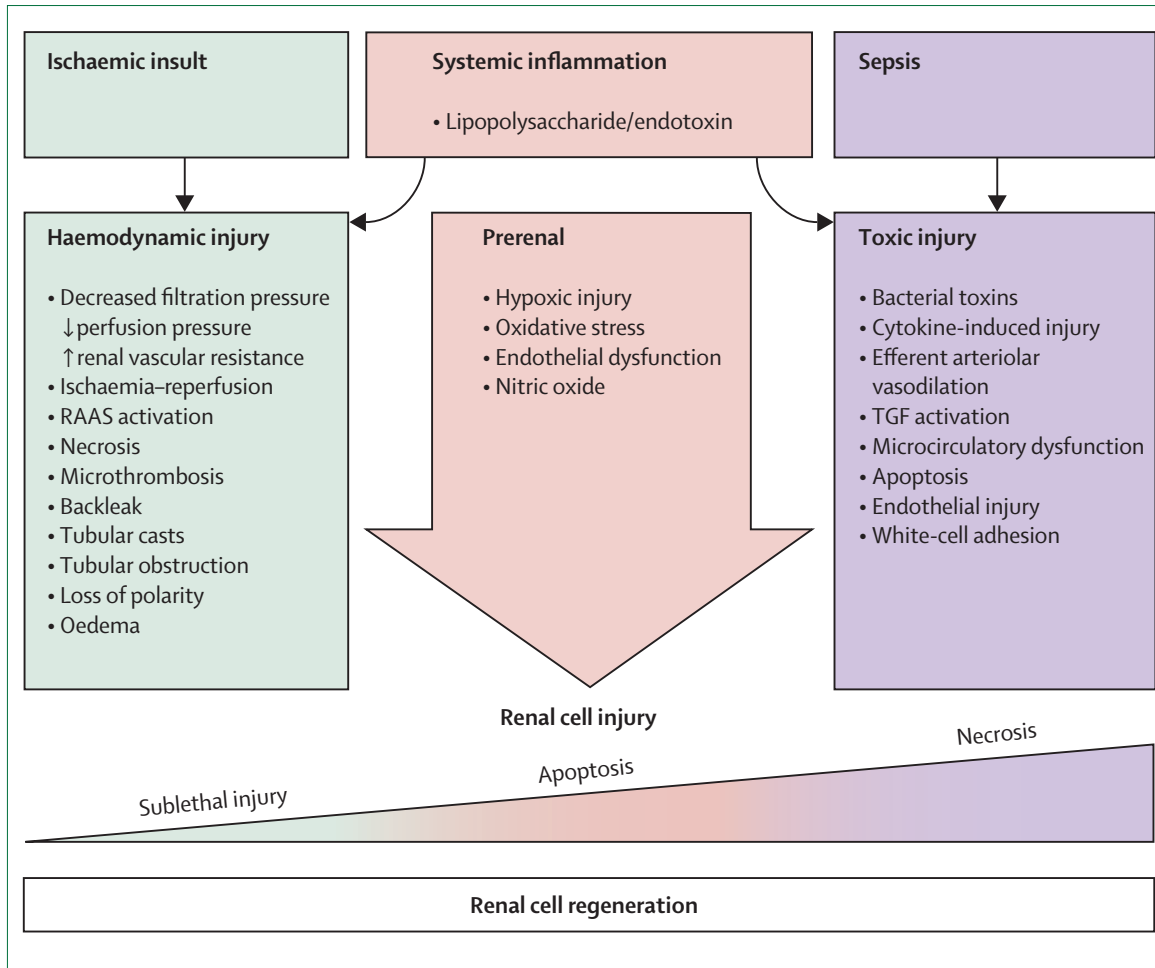


Ischemi på människa framför allt i yttre medulla

Brezis, M. and S. Rosen (1995). N Engl J Med 332(10): 647-55

TVÅ GRUNDLÄGGANDE PROBLEM MED AKUT HUMAN NJURSVIKT

- Det finns ingen djurmodell som är nära att likna human akut njursvikt
- På människa kan man inte ta biopsier, lägga in O₂-prober i parenkymet, svårt med timing



➔ Sympatikusaktivierung
RAAS-aktivierung
Endothelinfrisättning

↓

Vasokonstriktion
Ischemi(?)

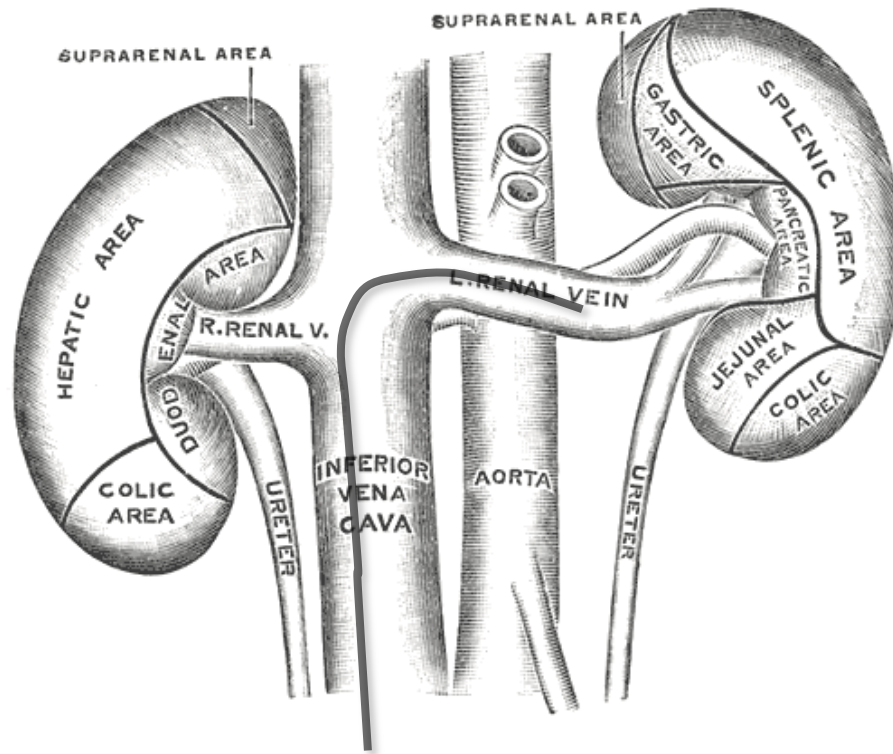
Figure 2: Key potential pathways implicated in pathogenesis of acute kidney injury due to ischaemia or sepsis
The timing of activation of each pathway, their interaction, and the hierarchy of these pathways remain unknown.
RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system. TGF=tubuloglomerular feedback.

TVÅ GRUNDLÄGGANDE PROBLEM MED AKUT HUMAN NJURSVIKT

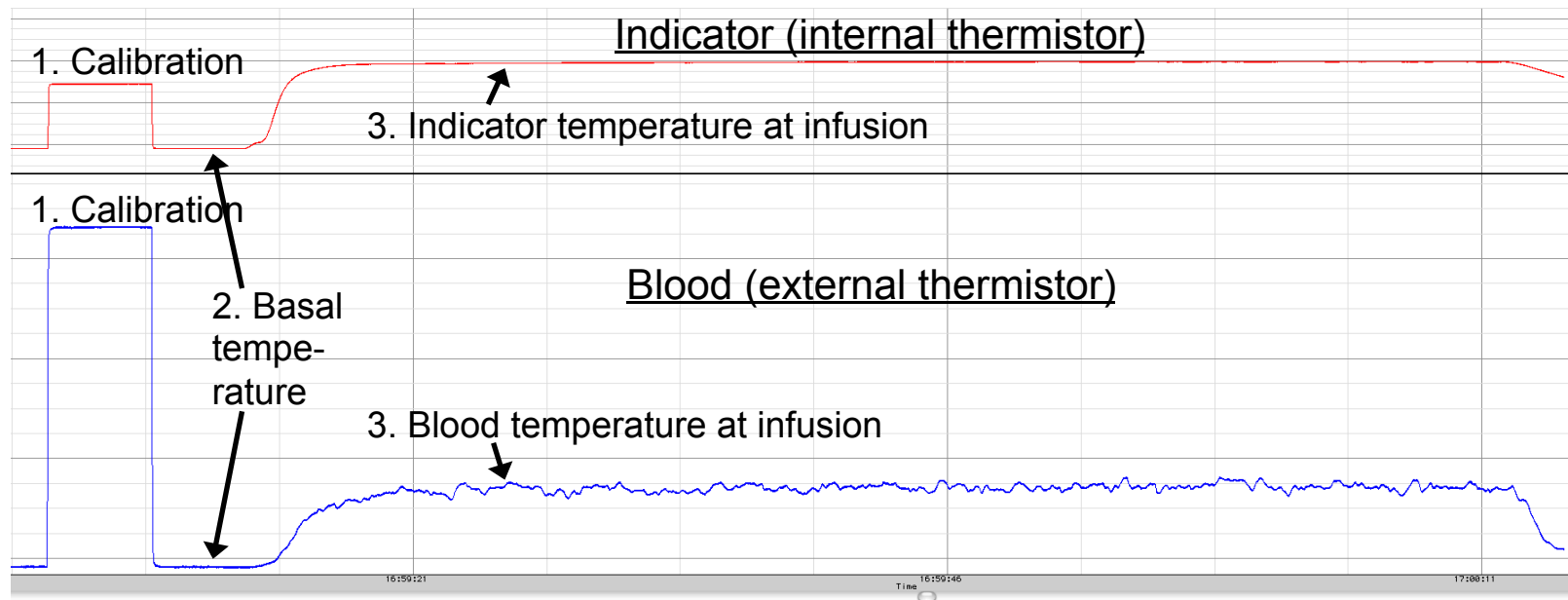
- Det finns ingen djurmodell som är nära att likna human akut njursvikt
- På människa kan man inte ta biopsier, lägga in O₂-prober i parenkymet
 - Venprover: PAH, ⁵¹Cr-EDTA, kreatinin
 - Skademarkörer: blodprov och urinprov: NGAL, KIM1, a1-mikroglobulin mm
 - BOLD MRI: Syrenivåer i njuren
 - Ultraljud: Blodflödes hastigheter
 - Njurvenskateter med retrograd thermodilution: Renalt blodflöde, glomerulusfiltration, natriumreabsorption, syrgaskonsumtion och syrgasextraktion



NJURVENSKATETER



KONTINUERLIG TERMODILUTION



$$RBF_{TD} = \frac{1.73}{BSA} \left(2 \times 53.7 \left(\frac{\left(\frac{1000 \times \Delta T_{ind}^{reg}}{\Delta T_{ind}^{cal} \times K_{ind}} \right)}{\left(\frac{1000 \times \Delta T_{blood}^{reg}}{\Delta T_{blood}^{cal} \times K_{blood}} \right)} - 1 \right) + UF \right)$$

Acute renal failure is NOT an “acute renal success”—a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury

Bengt Redfors, MD, PhD; Gudrun Bragadottir, MD; Johan Sellgren, MD, PhD; Kristina Swärd, MD, PhD; Sven-Erik Ricksten, MD, PhD

Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 8

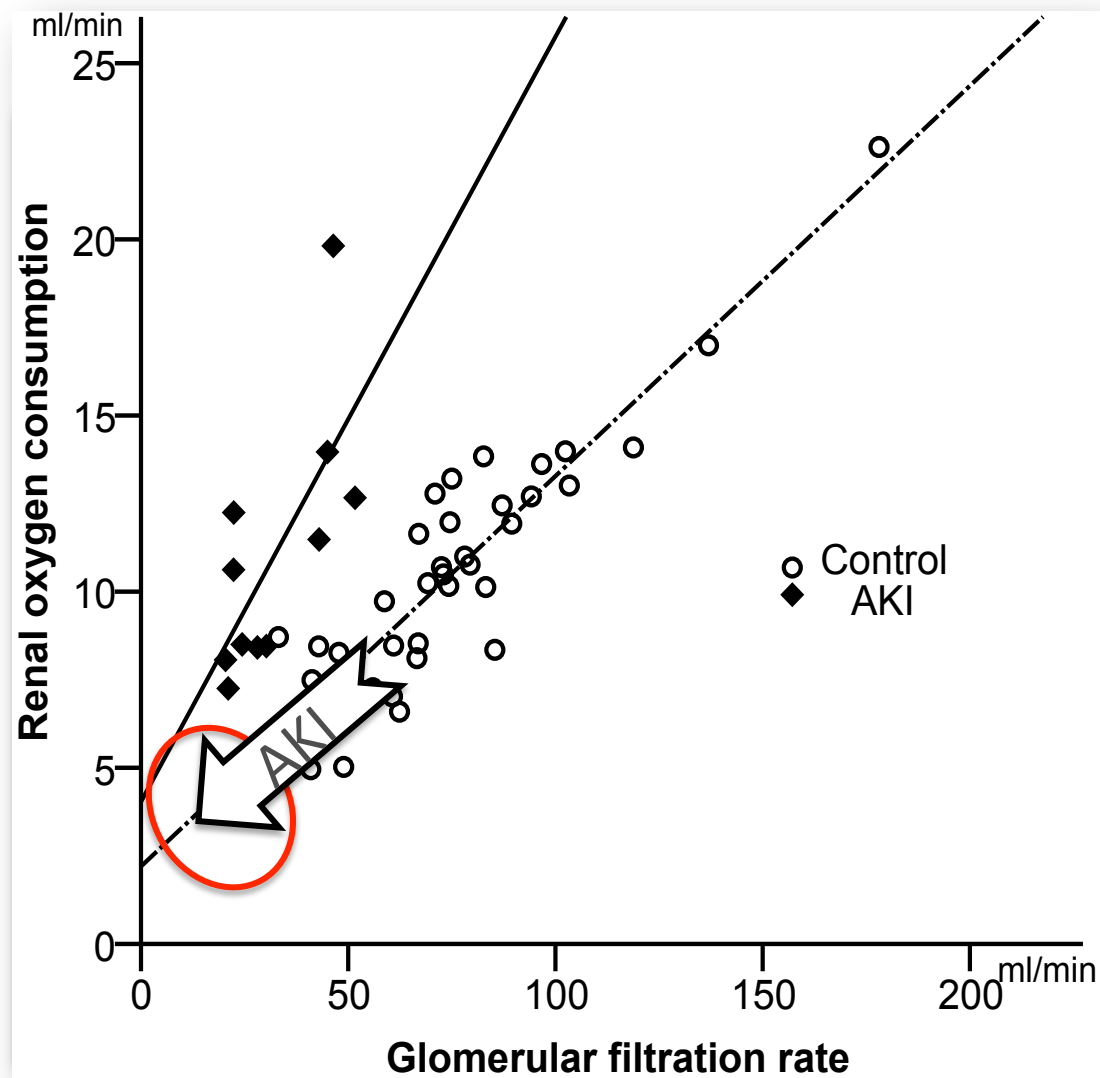
Kontroll

- 37 patienter utan njurpåverkan efter hjärtkirurgi

Akut njursvikt

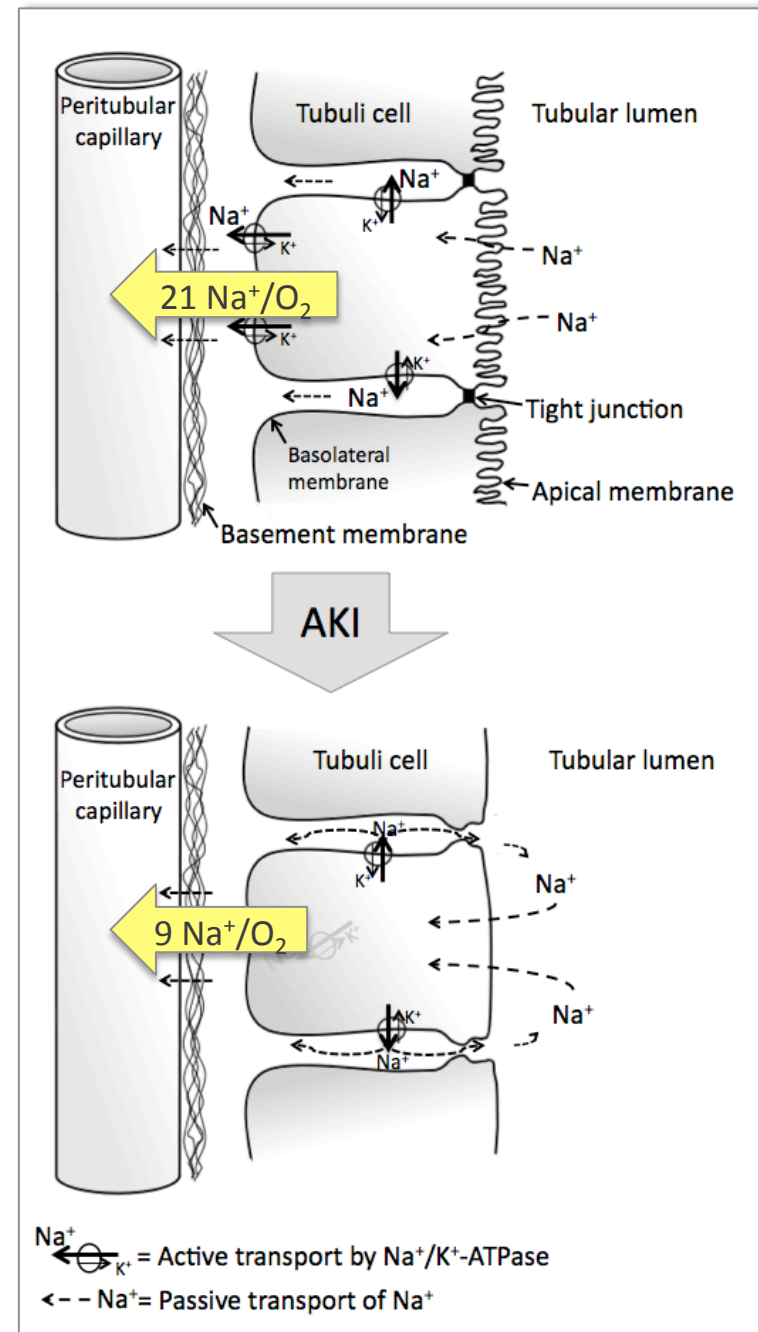
- 12 patienter med akut njursvikt (AKIN stage 1 & 2, kreatininstegring 50-200%) efter hjärtkirurgi
- Vasodilaterade

Ineffektiv syrgaskrävande natriumreabsorption vid AKI

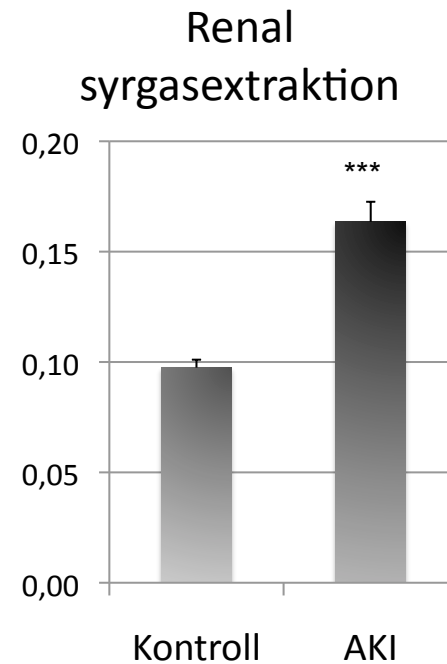
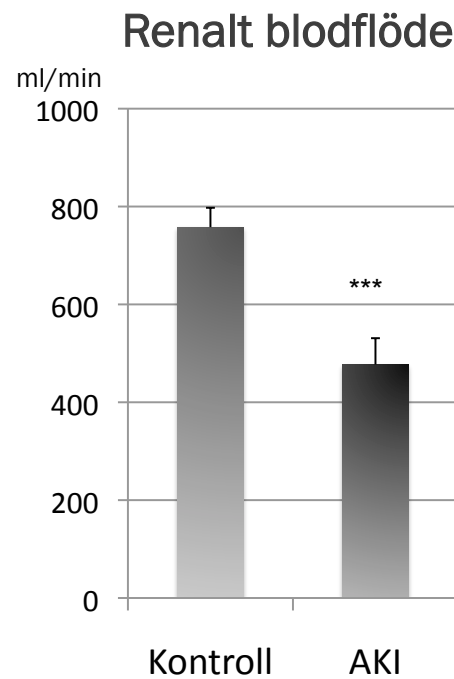


HYPOTES VID AKI

Färre ATP/O₂ vid NO-brist



KONTROLL VS AKI



MÅL MED BEHANDLING

Ta bort orsak till AKI, reparera : Multimodalt

Minska patologisk vasokonstriktion: }
Öka GFR: } Vasodilatation

Förbättra syresättning: Minska syreförbrukning

FRAMTIDA MÖJLIGA LÄKEMEDEL

Box 1

New Agents for Treatment of AKI

- **Anti-apoptosis/necrosis agents**
 - ◇ Caspase inhibitors
 - ◇ Minocycline
 - ◇ Pifithrin- α (p53 inhibitor)
 - ◇ PARP inhibitor
- **Anti-sepsis**
 - ◇ Activated protein C
- **Growth factors**
 - ◇ Recombinant erythropoietin
- **Vasodilators**
 - ◇ Carbon Monoxide release compounds
 - ◇ Bilirubin
- **Anti-inflammatory drugs**
 - ◇ Sphingosine-1-phosphate analogs
 - ◇ Adenosine 2A agonists
 - ◇ Adenosine analogs
 - ◇ iNOS inhibitors
 - ◇ Fibrates
 - ◇ Thiazolidinediones
 - ◇ Alkaline phosphatase
- **Cell-based therapies**
 - ◇ M2 macrophages
 - ◇ Regulatory T cells
 - ◇ Bone marrow multipotent stromal cells

Abbreviations: ADP, adenosine diphosphate; AKI, acute kidney injury; iNOS, inducible nitric oxide synthase; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase

HÖGRISKPATIENT

- *Gammal kvinna* med *dålig EF*, *diabetes* och *kronisk njursvikt* som inkommer *intorkad*, genomgår *CT med kontrast* och *opereras akut*. *Sviktar cirkulatorisk* på IVA och drabbas efter någon dag av *sepsis* som behandlas med *Vancocin* och *Nebcina*.



Vilket läkemedel skall man sätta in och vilket inte?
Vilken spelare skall man sätta in och vilken inte?

Vilket läkemedel skall man sätta in och vilket inte?
Vilken spelare skall man sätta in och vilken inte?



OPTIMALT VÄTSKESTATUS ENLIGT GUIDELINES

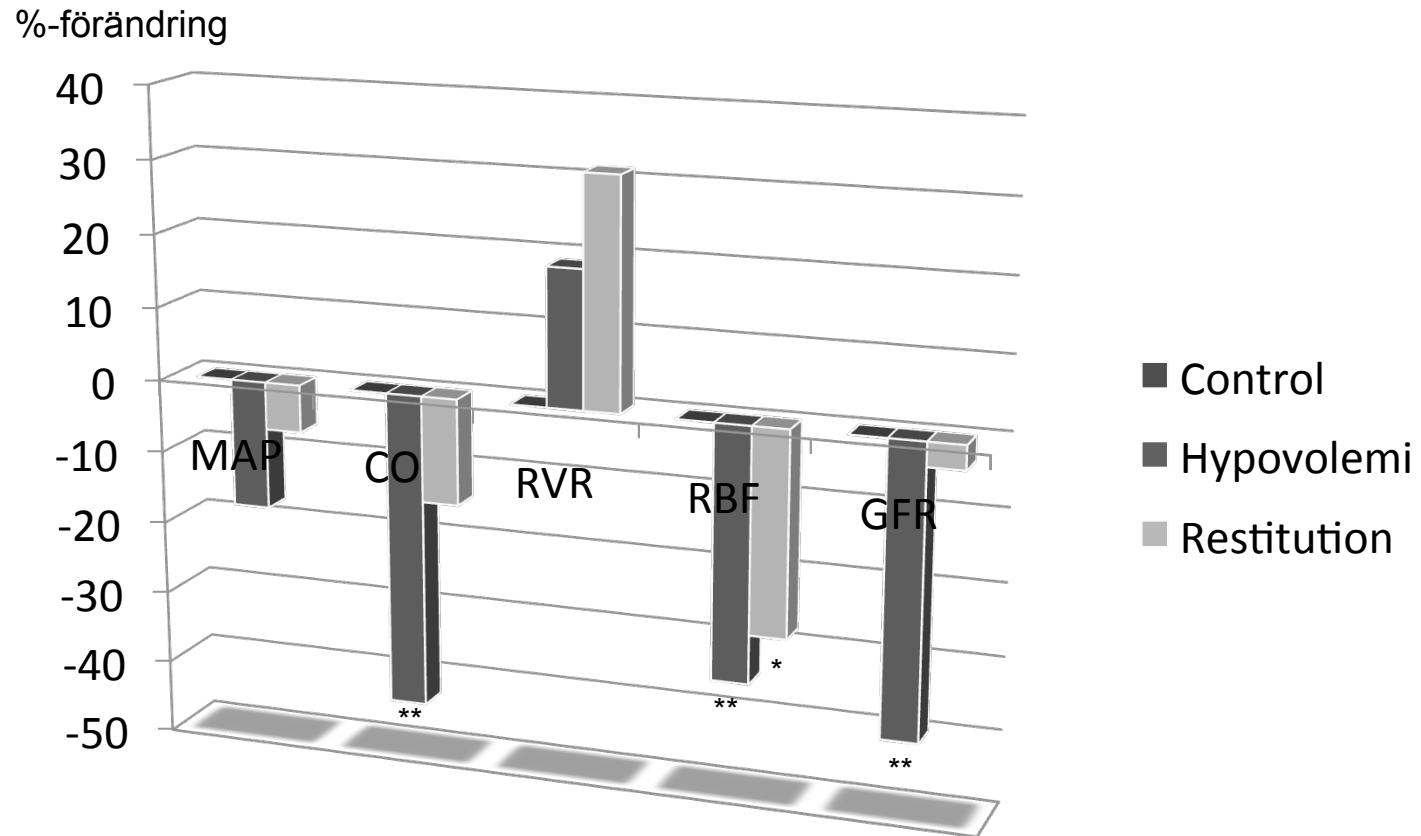
- Fyll
 - till systemisk hemodynamik är tillfredsställande
 - därefter om njurfunktionen förbättras av fyllnaden
- Undvik fortsatt fyllnad om patientens syresättning försämras
 - Överfyll inte
- Undvik stärkelse

•Reinhart, K., A. Perner, et al. "Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients." *Intensive Care Medicine* 38(3): 368-83.(2012)

•Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al: Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med*: 36:392-411(2009)

•Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al: An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med*; 181:1128-1155(2010)

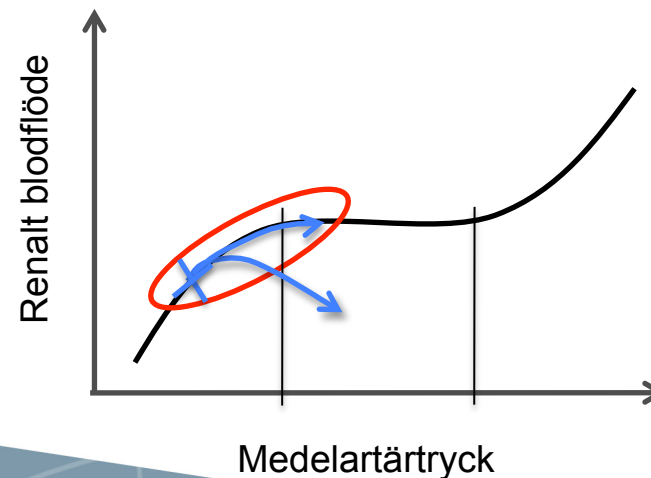
VÄTSKESTATUS - HYPOVOLEMI



Hypovolemi genom att blöda hundar, blod tillbaka efter 90 minuter

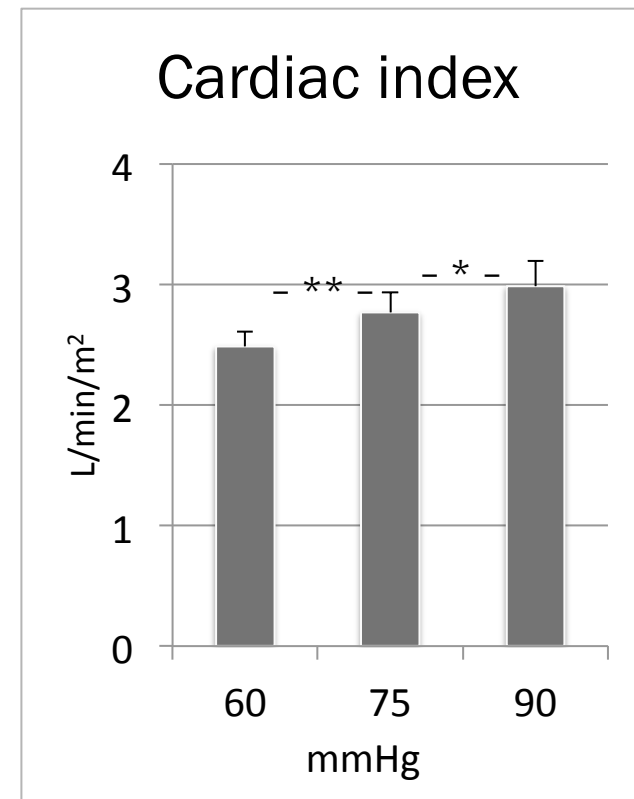
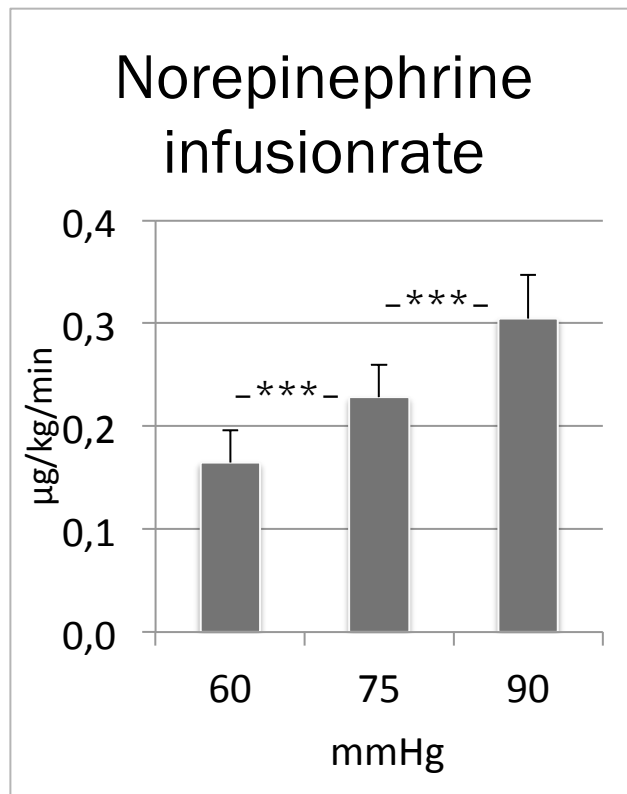
BLODTRYCK

- Är det låga blodtryck som tillåts på intensivvården under njurens nedre autoregleringsgräns?
- Noradrenalin
 - Höjer blodtrycket
 - Insättning av noradrenalin på patienter med MAP <55 ger bättre kreatininclearance
 - Vasokontringerar
 - Noradrenalin har visats sänka RBF hos friska frivilliga (Richer, et al. 1996)



RESULTS

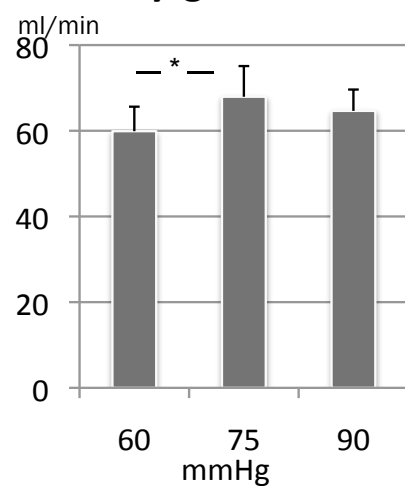
- 12 patienter med AKI efter hjärtkirurgi
- Vasodilaterade



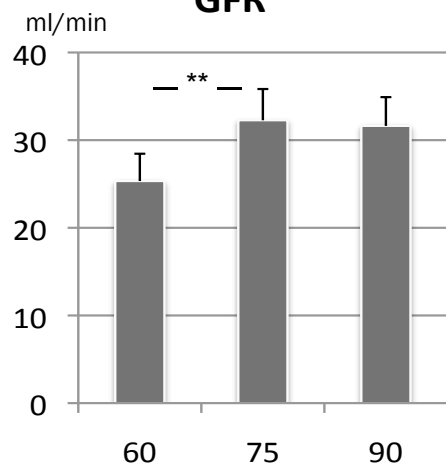
Significances against 75 mmHg: ***= $p < 0.001$

NORADRENALINS EFFEKT VID AKUT NJURSVIKT

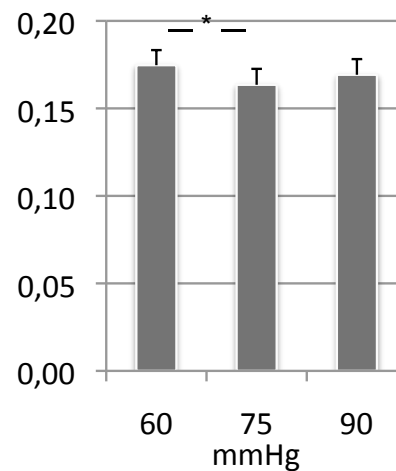
Renal syrgastillförsel



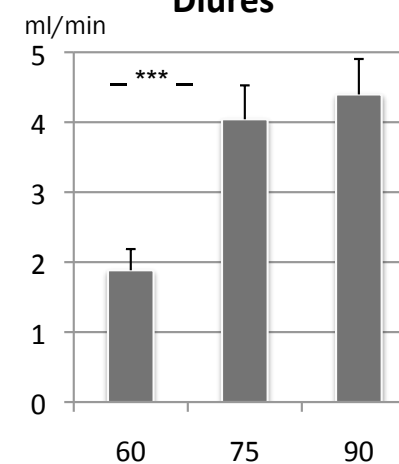
GFR



Renal O₂ -extraction



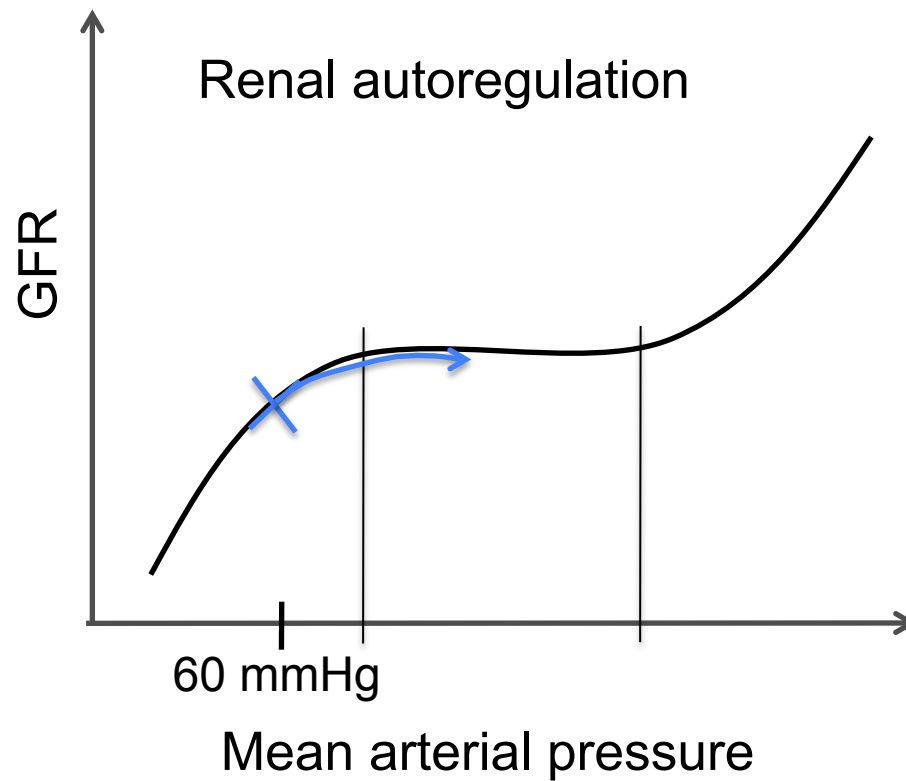
Diures



Signifikanser mot 75 mmHg: *=p<0.05 **=p<0.01 ***=p<0.001

Redfors, B et al. Intensive Care Med. 2011 Jan;37(1):60-7

BLODTRYCK - AUTOREGLERING

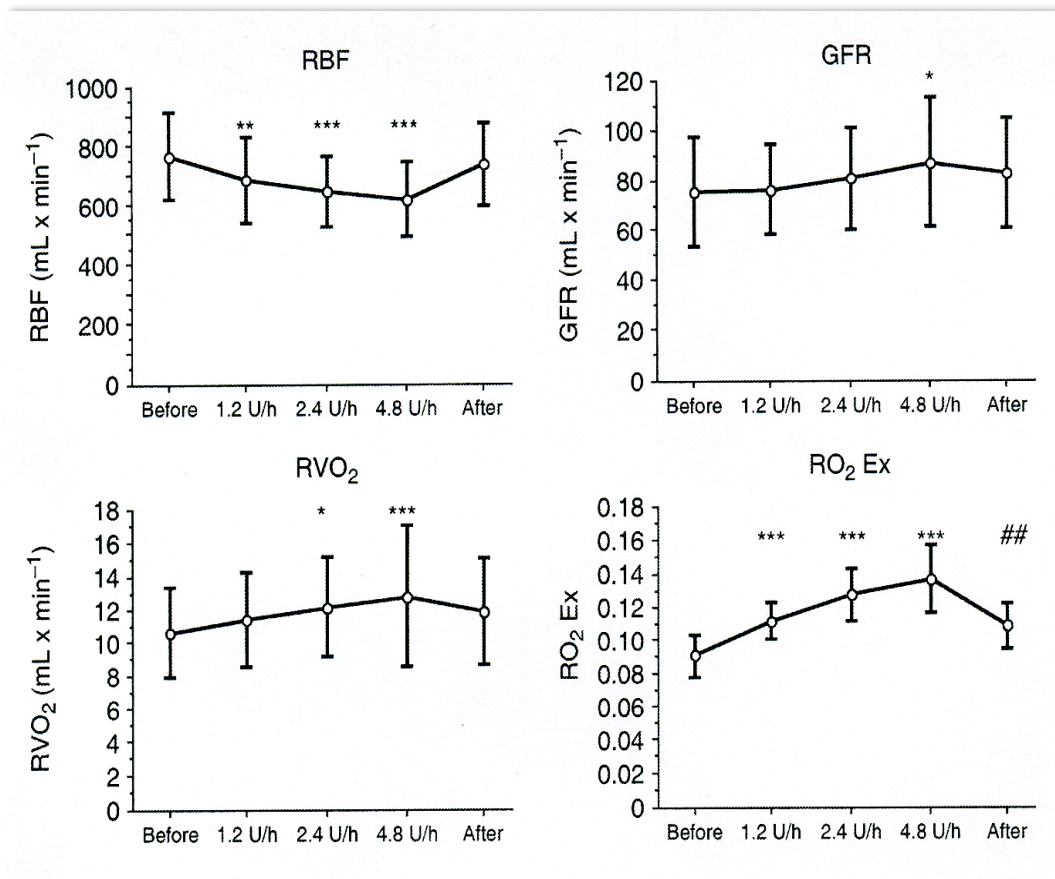


BLODTRYCKSREGELRING – VASOPRESSIN

- Ökar kreatininclearance vid septisk chock
- Minskar medullärt blodflöde samt medullärt pO_2 , på kanin

12 patienter efter hjärtkirurgi
Ej septiska
Normal njurfunktion
Låg till måttlig dos vasopressin

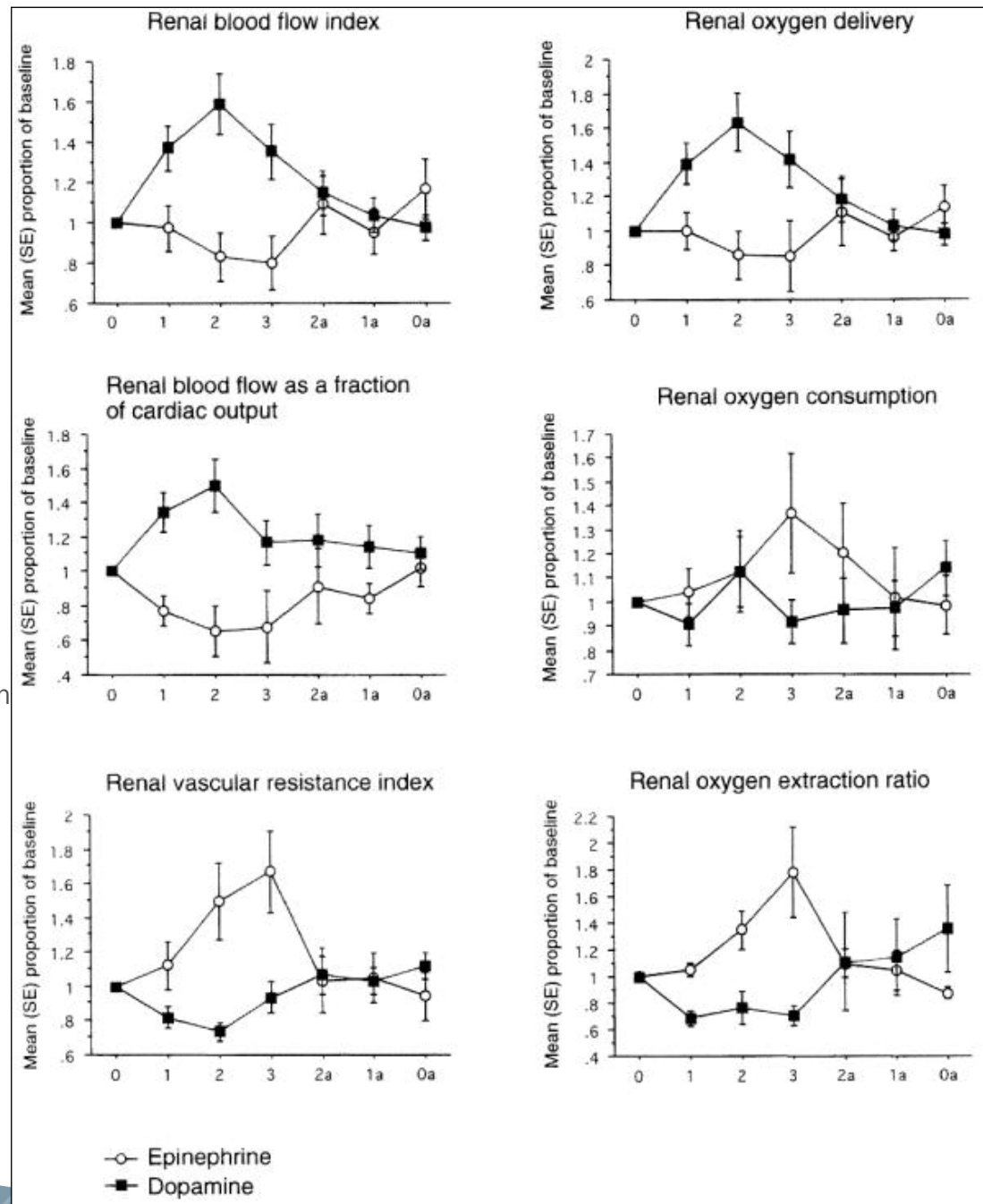
Försämrar njurens
syresättning



ADRENALIN VID SEPSIS

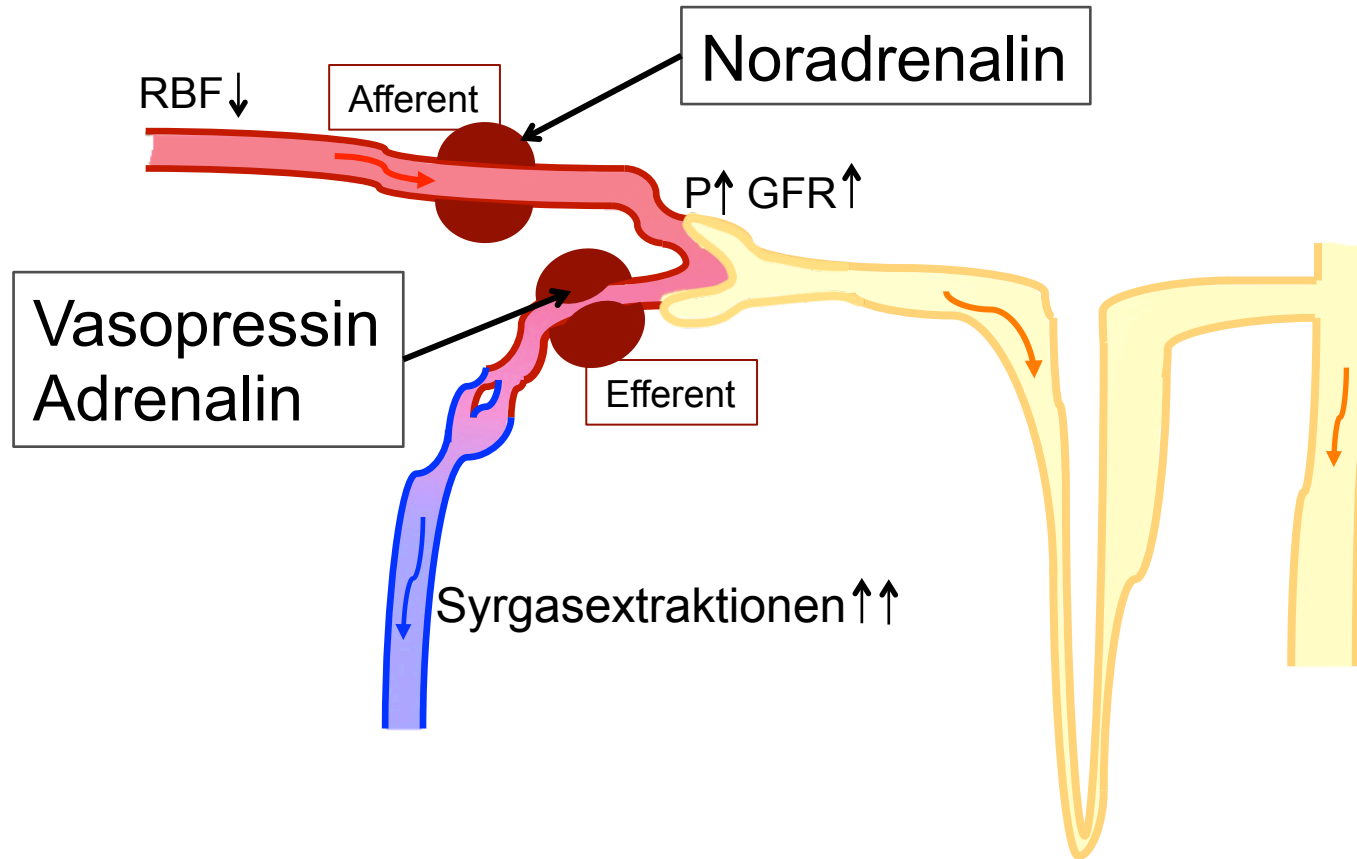
- 19 patienter
 - 14 med malariasepsis
 - 5 med bakteriell sepsis
- Randomiserade, crossover
 - Dopamin
 - 0, 2.5, 5, 10, 5, 2.5 µg/kg/min
 - Adrenalin
 - 0, 0.1, 0.25, 0.5, 0.25, 0.1, 0 µg/kg/min

Day, N. P., N. H. Phu, et al. (2000)
Crit Care Med 28(5): 1353-62.





FYSIOLOGI



RENALA VASODILATORER

- Dopamine
- (Dobutamin)
- Fenoldopam
- Natriuretic peptides (ANP, BNP, urodilatin)
- Levosimendan

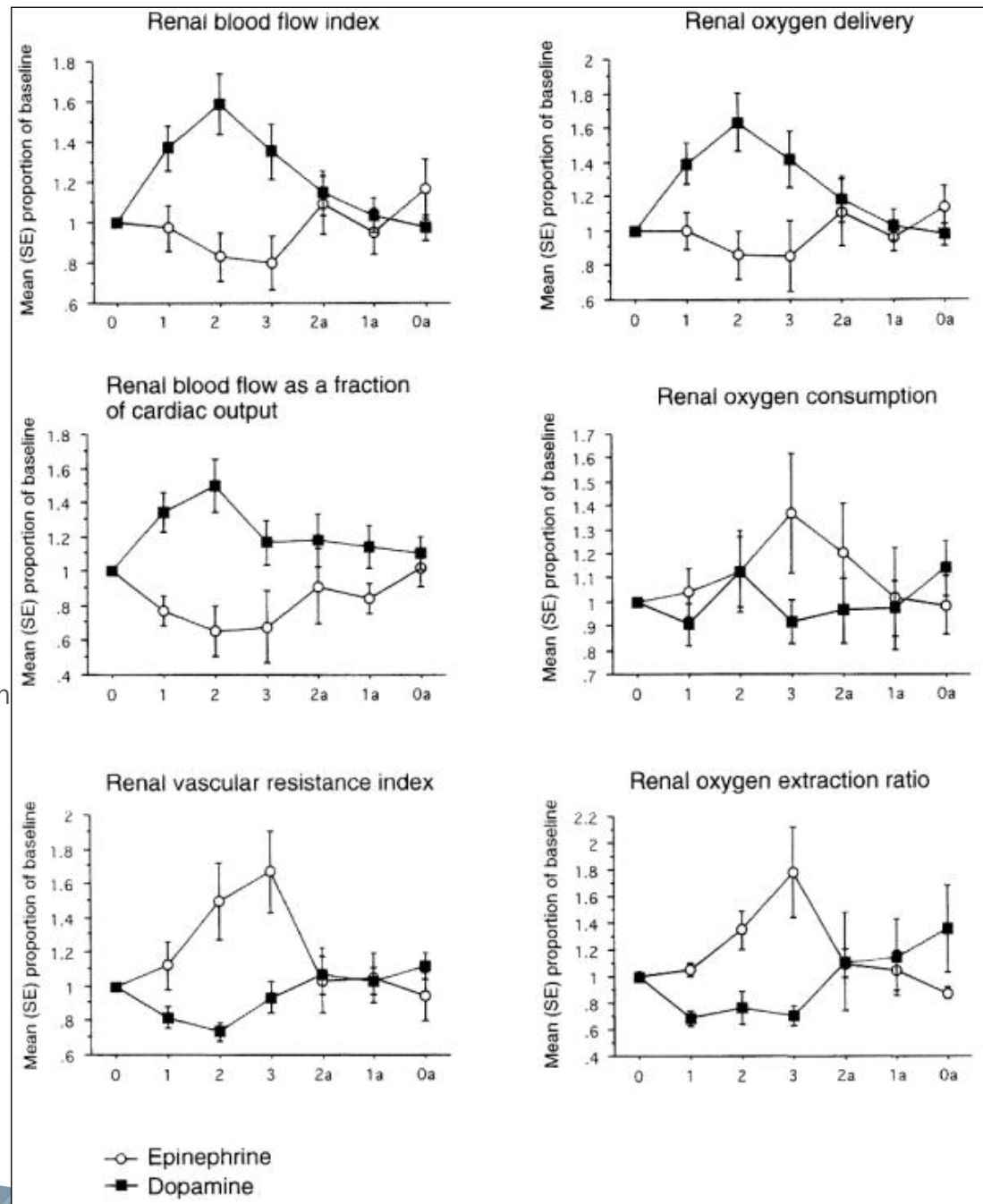
LÅGDOS DOPAMIN

Author	Year	Patients	RPF	GFR
Ter Wee	1986	volunteers	increase	increase
Schoors	1990	volunteers	increase	no effect
Olsen	1993	volunteers	increase	no effect
Olsen	1993	volunteers	increase	increase
Olsen	1994	volunteers	increase	no effect
Richer	1996	volunteers	increase	no effect
McDonald	1964	heart failure	increase	increase
Rosenblum	1972	heart failure	increase	increase
Schwartz	1988	vasc surgery	increase	increase
Graves	1993	burn injury	increase	no effect
Ungar	2004	heart failure	increase	increase

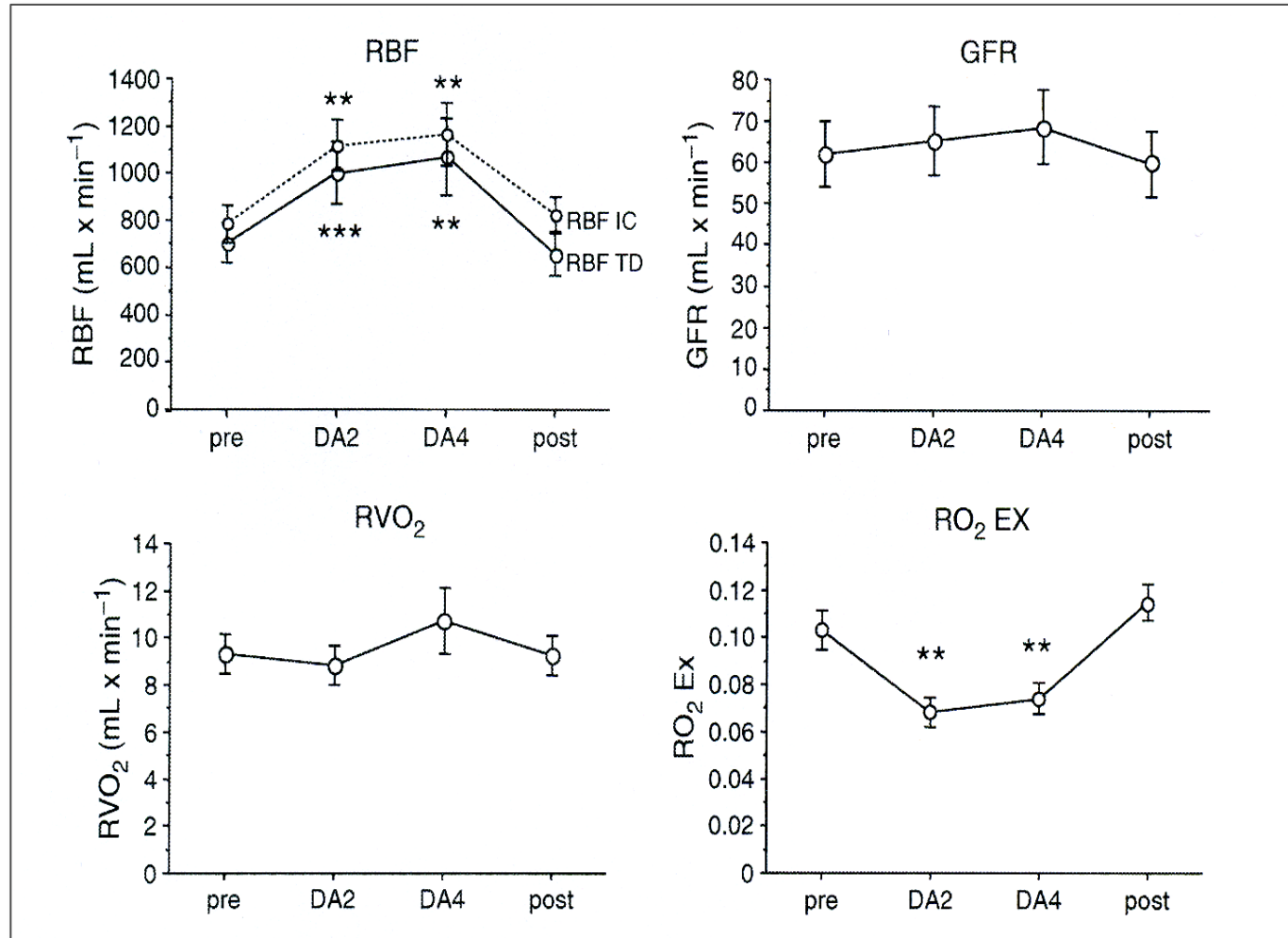
DOPAMIN VID SEPSIS

- 19 patienter
 - 14 med malariasepsis
 - 5 med bakteriell sepsis
- Randomiserade, crossover
 - Dopamin
 - 0, 2.5, 5, 10, 5, 2.5 µg/kg/min
 - Adrenalin
 - 0, 0.1, 0.25, 0.5, 0.25, 0.1, 0 µg/kg/min

Day, N. P., N. H. Phu, et al. (2000)
Crit Care Med 28(5): 1353-62.



LÅPGDOS DOPAMIN EFTER HJÄRTKIRURGI

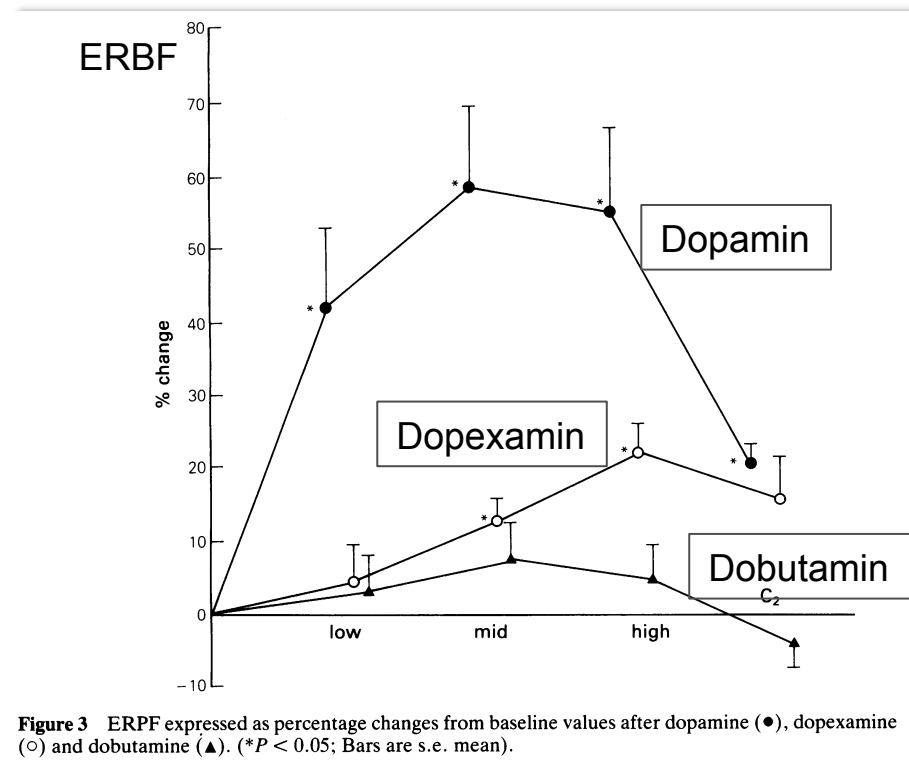


DOPAMIN TAKYFYLAXI

- Ökningen i RBF försvann efter 5 timmar, på hund
 - » MacCannell, et al. (1983). "Haemodynamic responses to dopamine and dobutamine infusions as a function of duration of infusion." Pharmacology 26(1): 29-39
- Förändringen i GFR attenuerades efter 48 timmar vid sepsis på människa
 - » Lherm, T., et al. (1996). " Intensive Care Medicine 22(3): 213-9

DOBUTAMIN

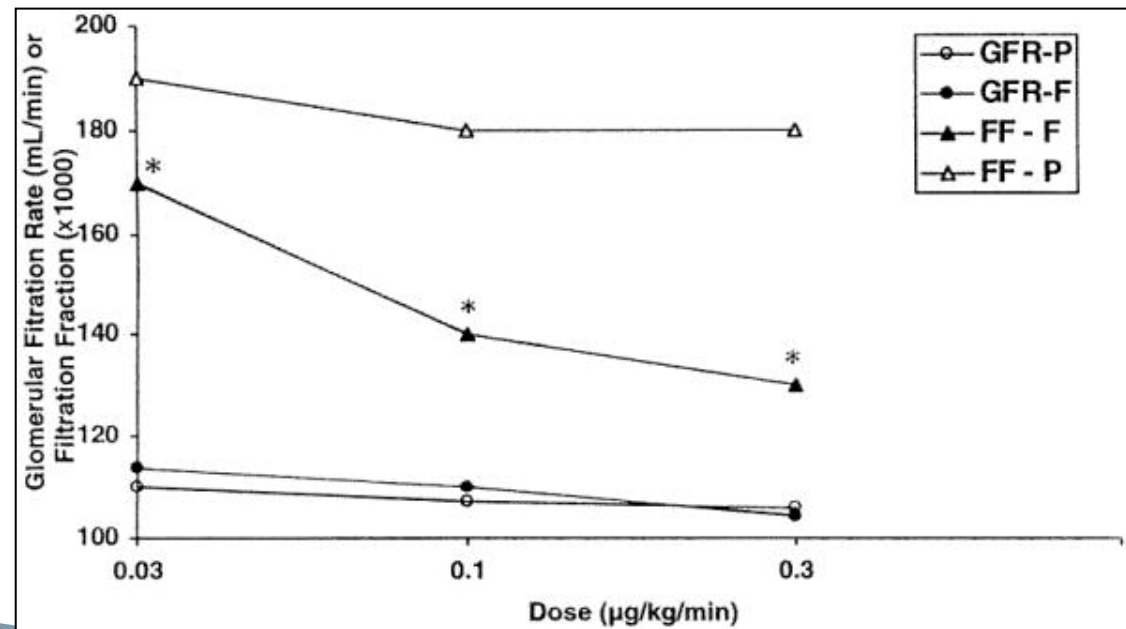
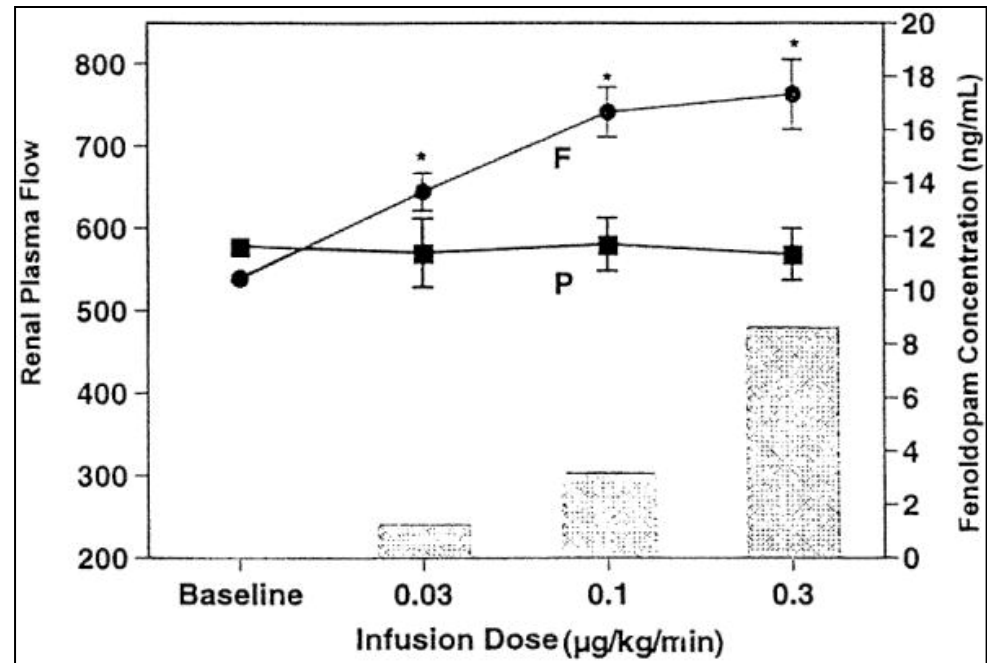
- Ingen effekt på GFR generellt



FENOLDOPAM

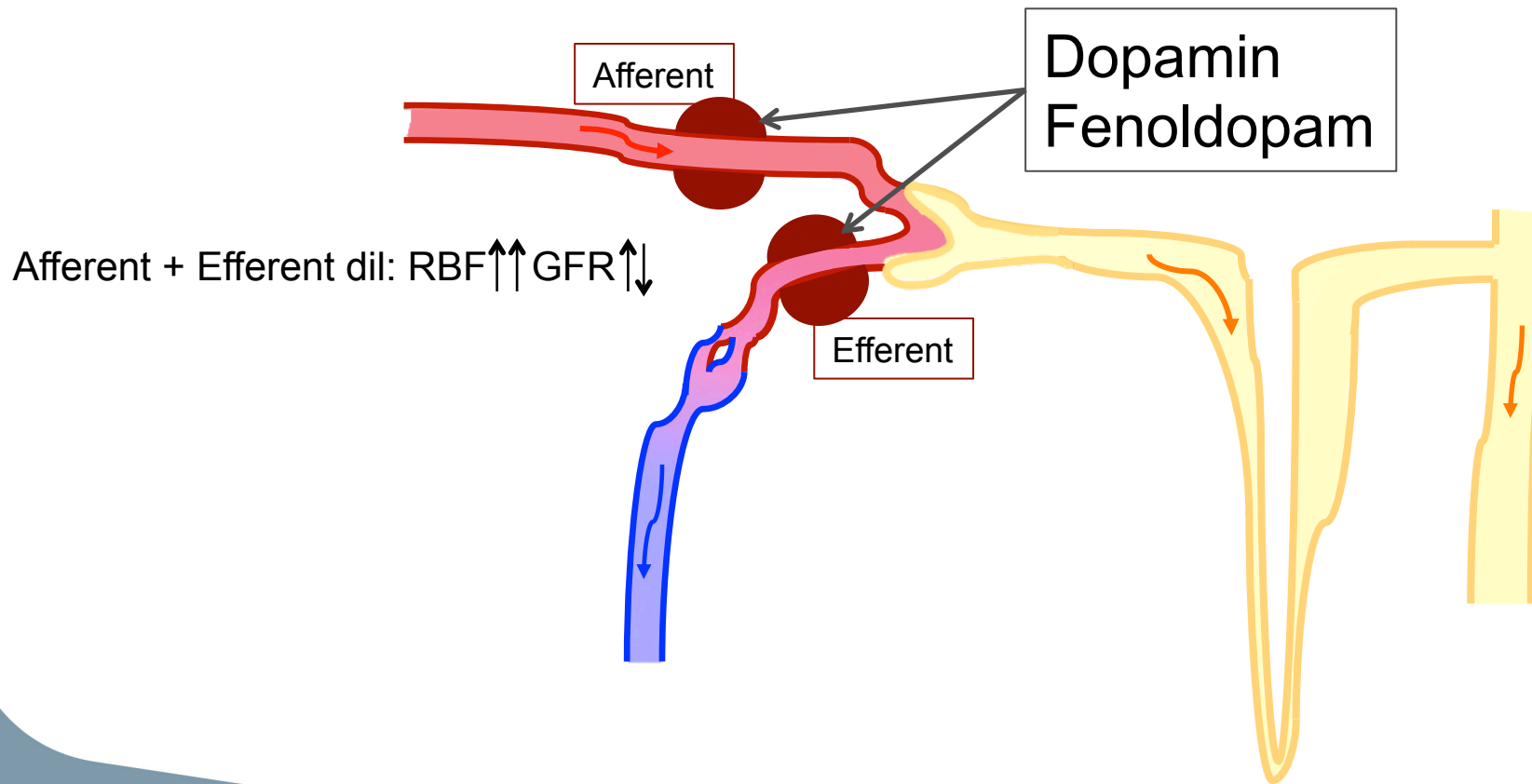
- Selektiv DA₁-receptor stimulator
- Ingen effekt på DA₂-, β- or α-receptorer
- Hämmar tubulär natriumreabsorption
- Manliga frivilliga
- Ökar RBF
- Ingen effekt på GFR

Mathur et al Crit Care Med 1999;27:1832





VERKNINGSLOKALER

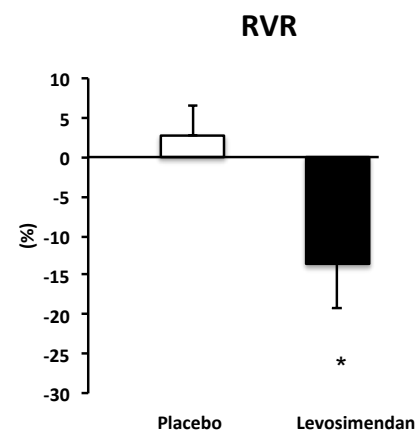
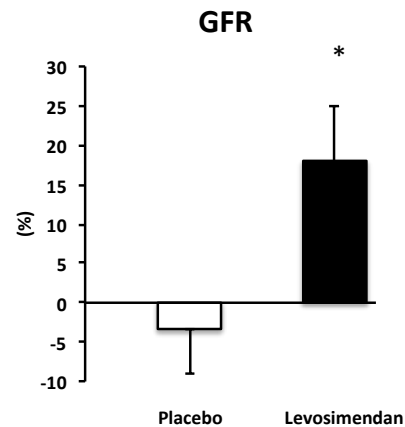
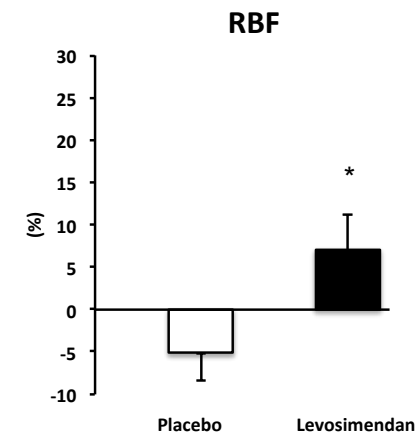
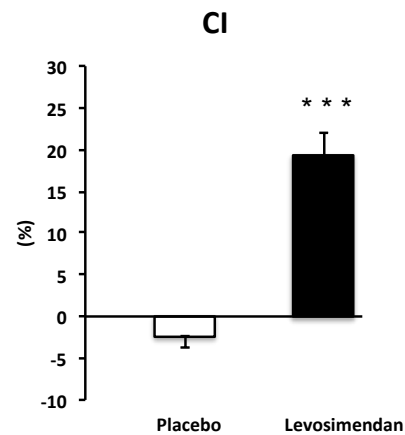


LEVOSIMENDAN

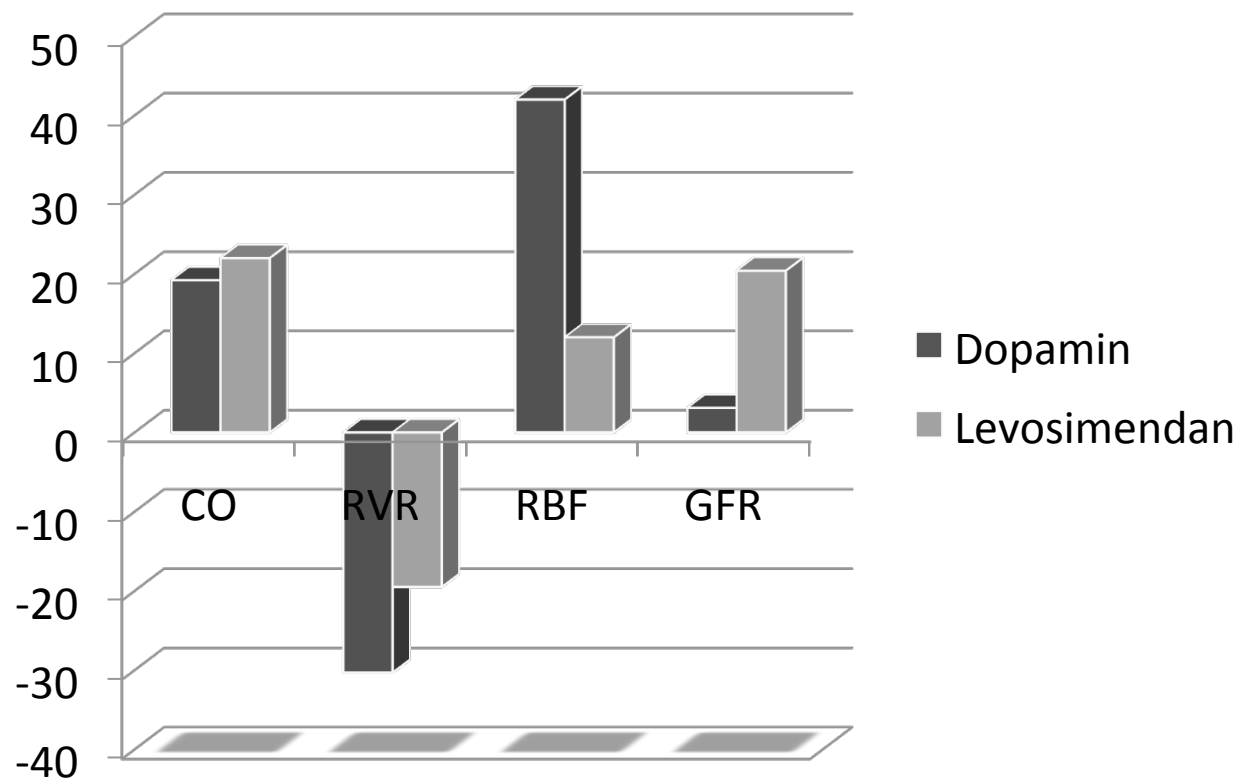
- Calciumsensitiserare
- Inotrop effekt
- Vasodilaterar

LEVOSIMENDAN

- Randomiserad placebokontrollerad
- 15 patienter/grupp
- Postop hjärtkirurgi
- Normal njurfunktion preop

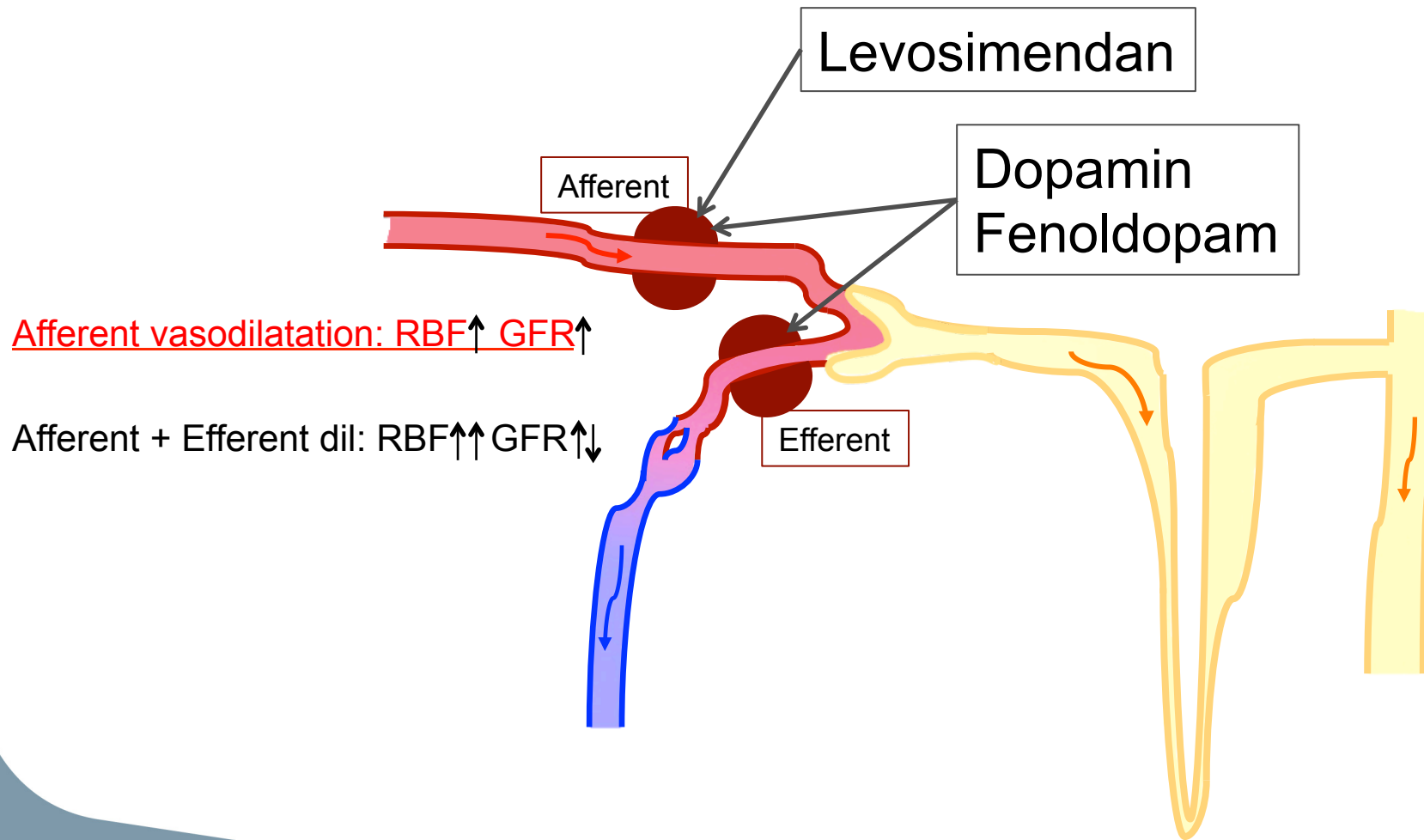


DOPAMIN VS LEVOSIMENDAN





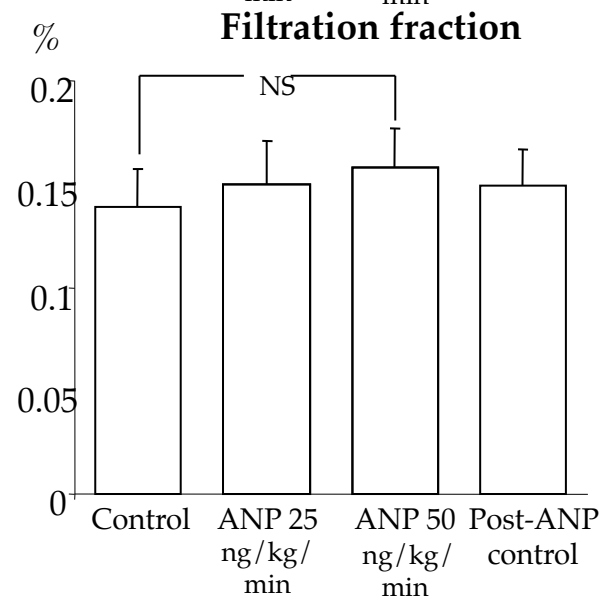
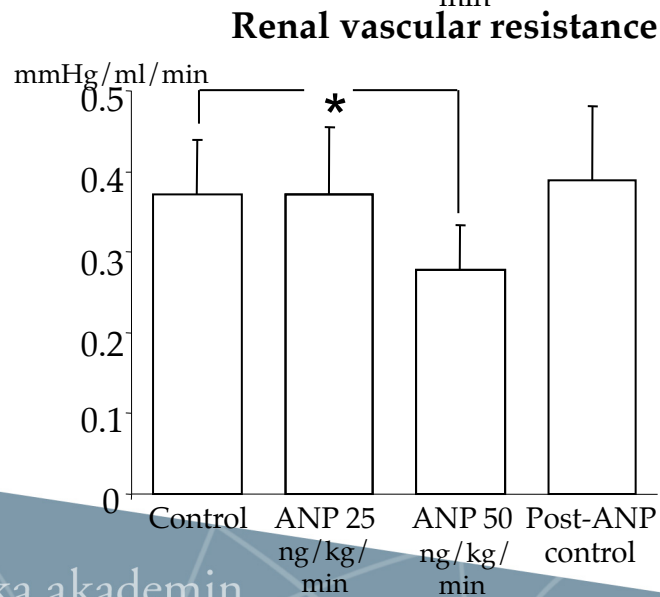
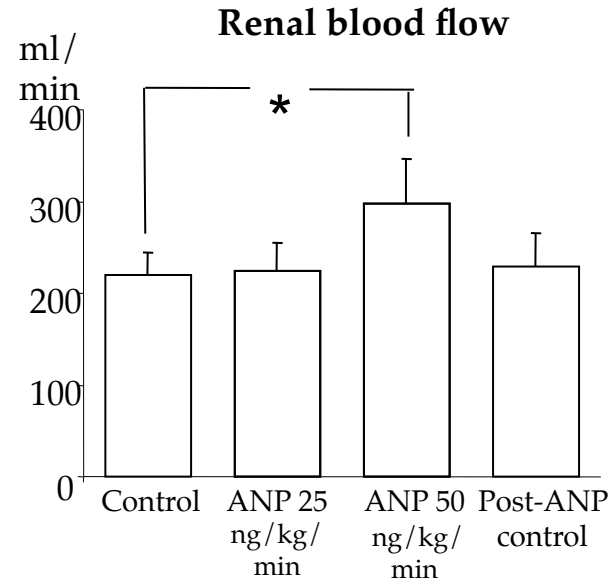
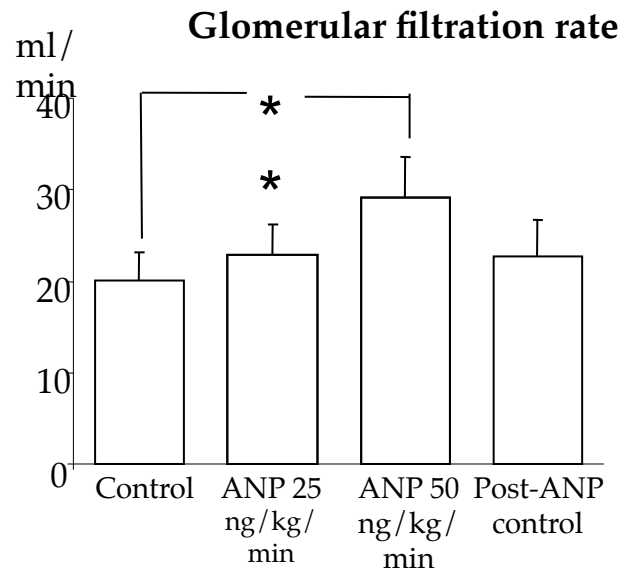
VERKNINGSLOKALER



NATRIURETISKA PEPTIDER

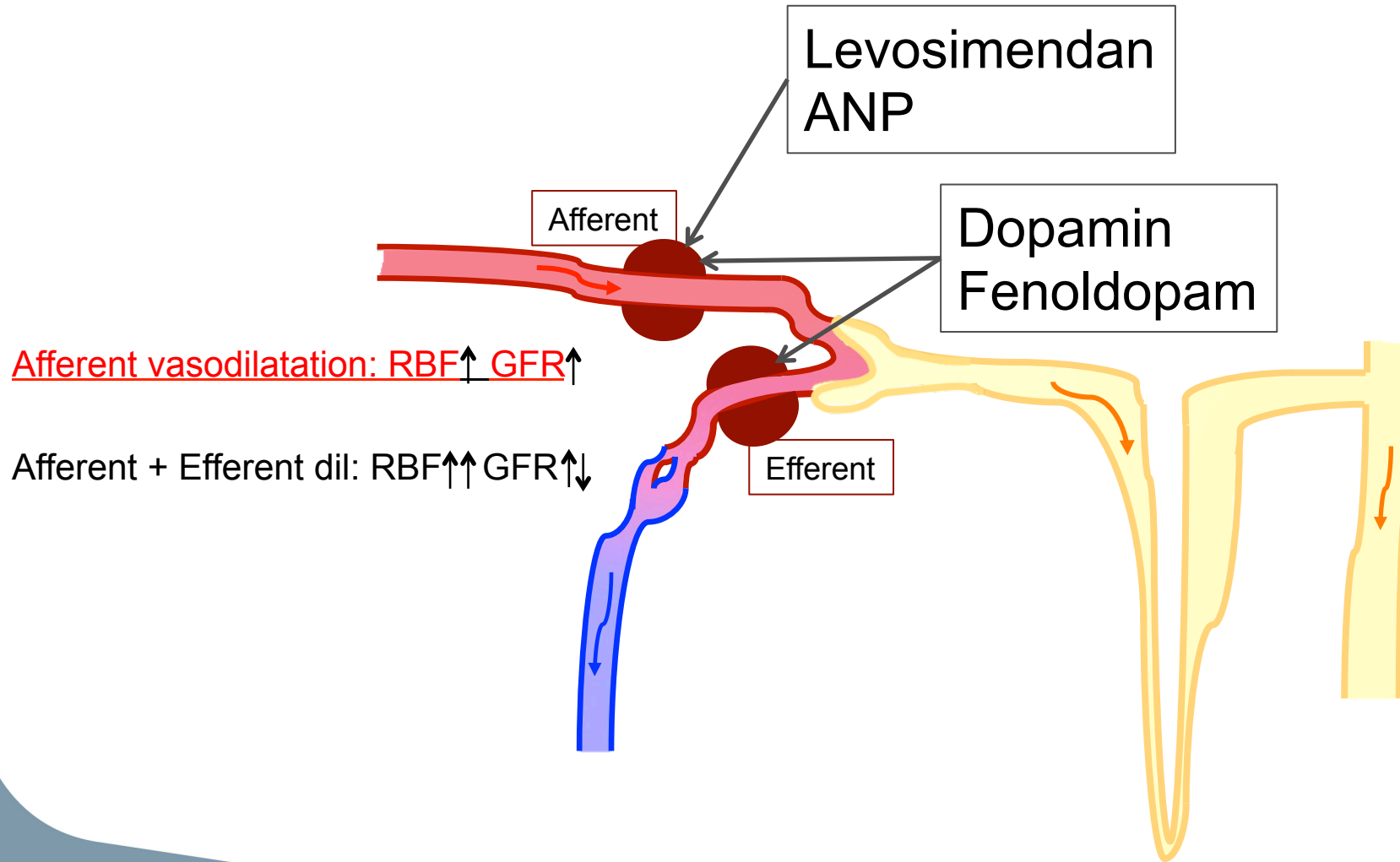
- A-type natriuretic peptide (ANP, carperitide)
- B-type natriuretic peptide (BNP, nesiritide)
- Urodilatin (ularitide)
- Frisättning pga hjärtmuskelsträckning
 - Skyddar mot övervätskning
- Ökar cardiac output, sänker SVR, MAP oförändrat
 - BNP används som medicin mot hjärtsvikt (USA, ANP i Japan)

ANP: PATIENTER MED AKI EFTER HJÄRTKIRURGI



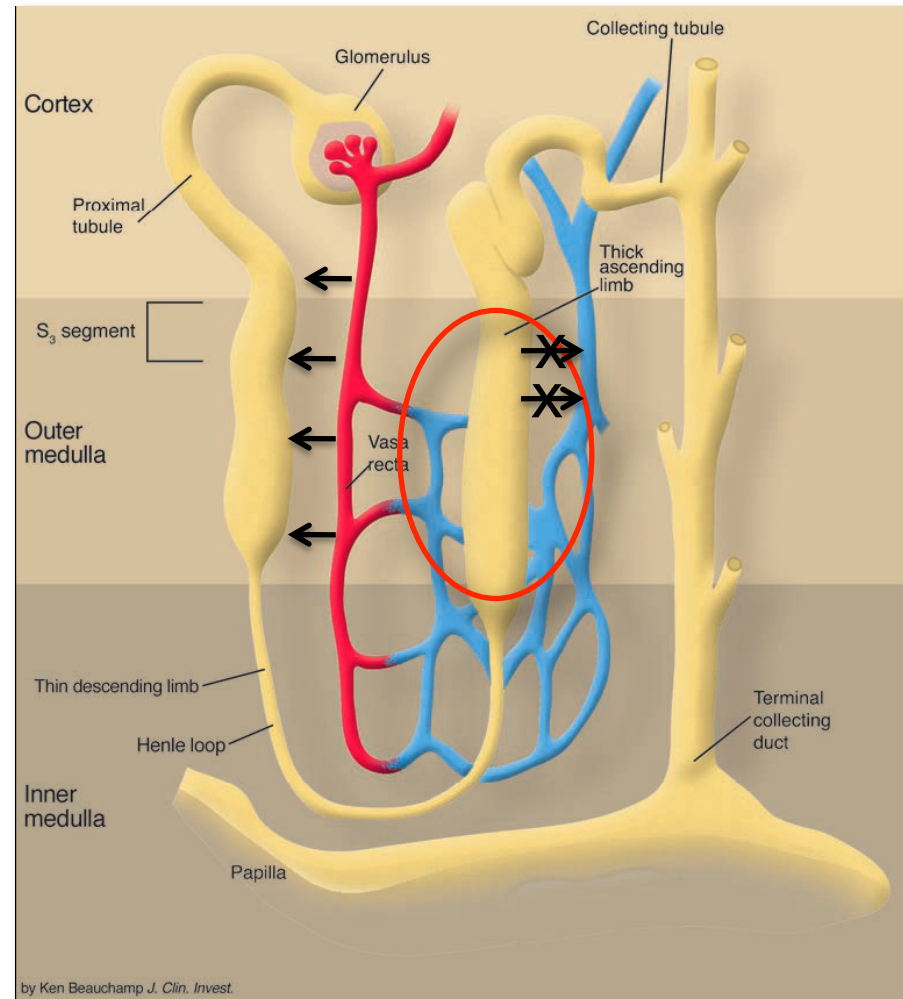


VERKNINGSLOKALER



DIURETIKA-FUROSEMID

- Utsöndras aktivt till tubuli och hämmar från tubuli Na-K-2Cl co-transporter i mTAL
 - Urinkonc bestämmer effekt
 - Dvs furosemid är beroende av att tubuli fungerar för att kunna transporteras till sin verkningsplats



FUROSEMID

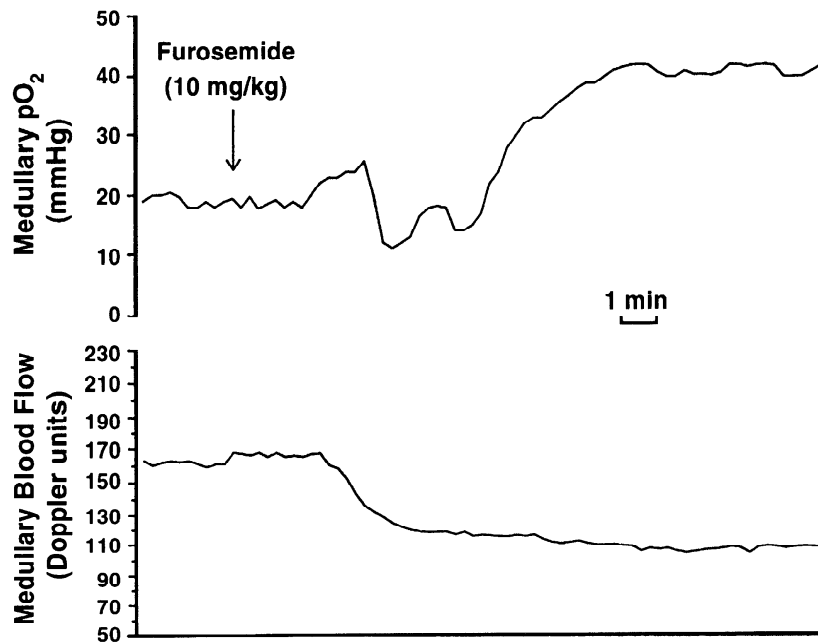


Fig. 2. Representative experiment illustrating in parallel the effects of furosemide on medullary oxygenation and blood flow.

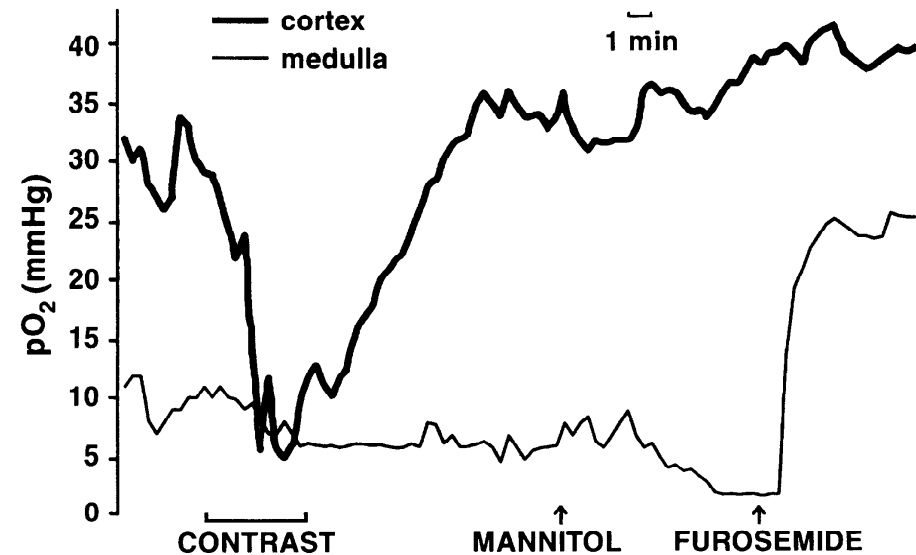
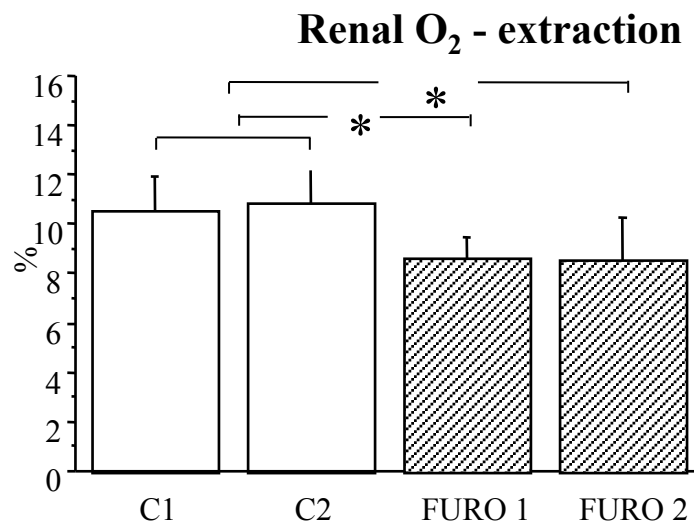
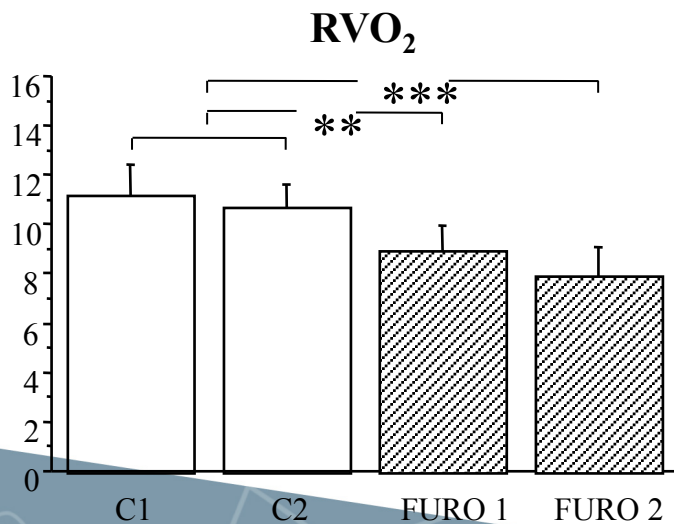
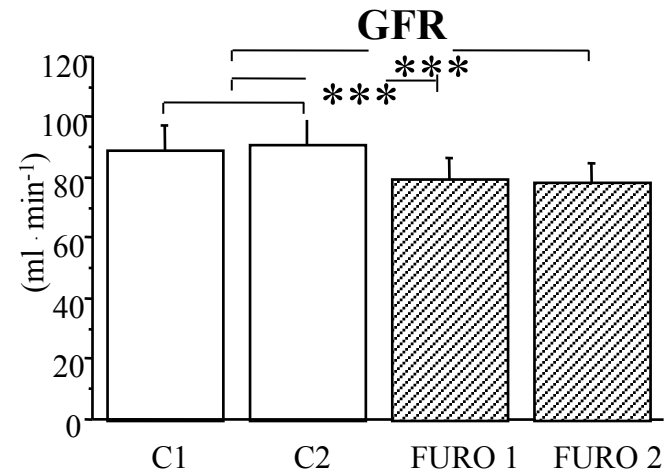
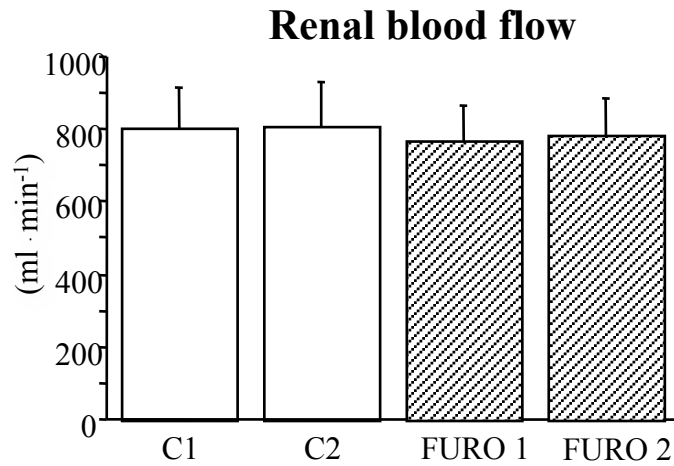


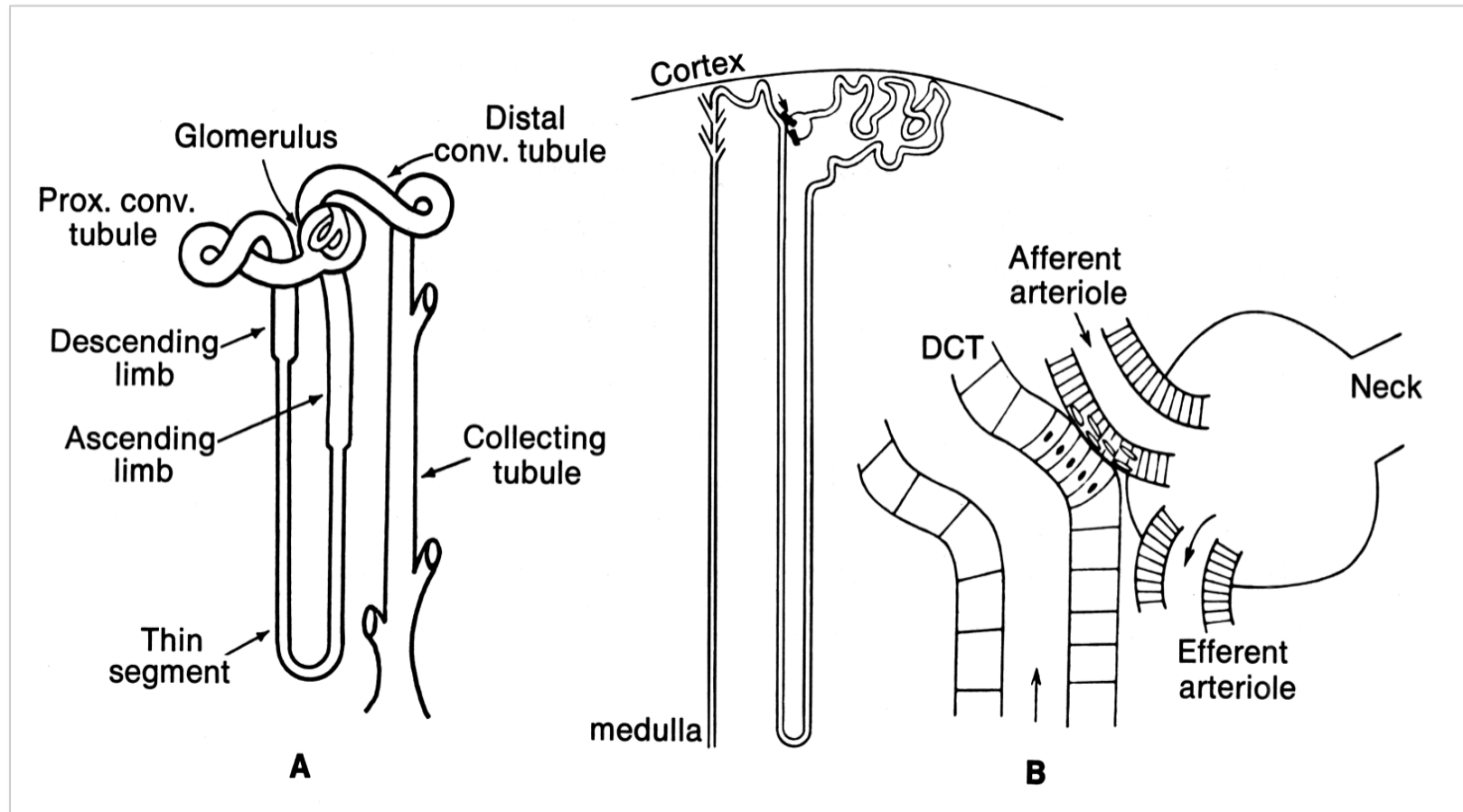
Fig. 4. Representative experiment illustrating effects of mannitol and furosemide after a radiocontrast injection (ioversol, 1.0 ml iv). This experiment, performed twice, showed a marked improvement in medullary PO₂ only following furosemide.

Brezis, M., Y. Agmon, et al. (1994). *Am J Physiol* 267(6 Pt 2): F1059-62

FUROSEMID NJURFRISKA EFTER ACB

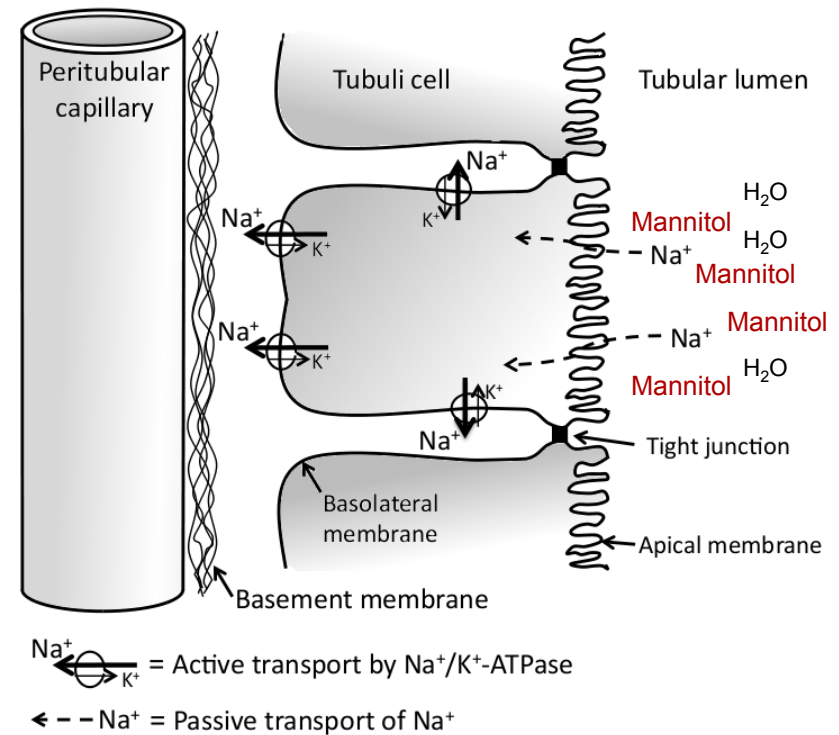


TUBULOGLOMERULÄR FEEDBACK

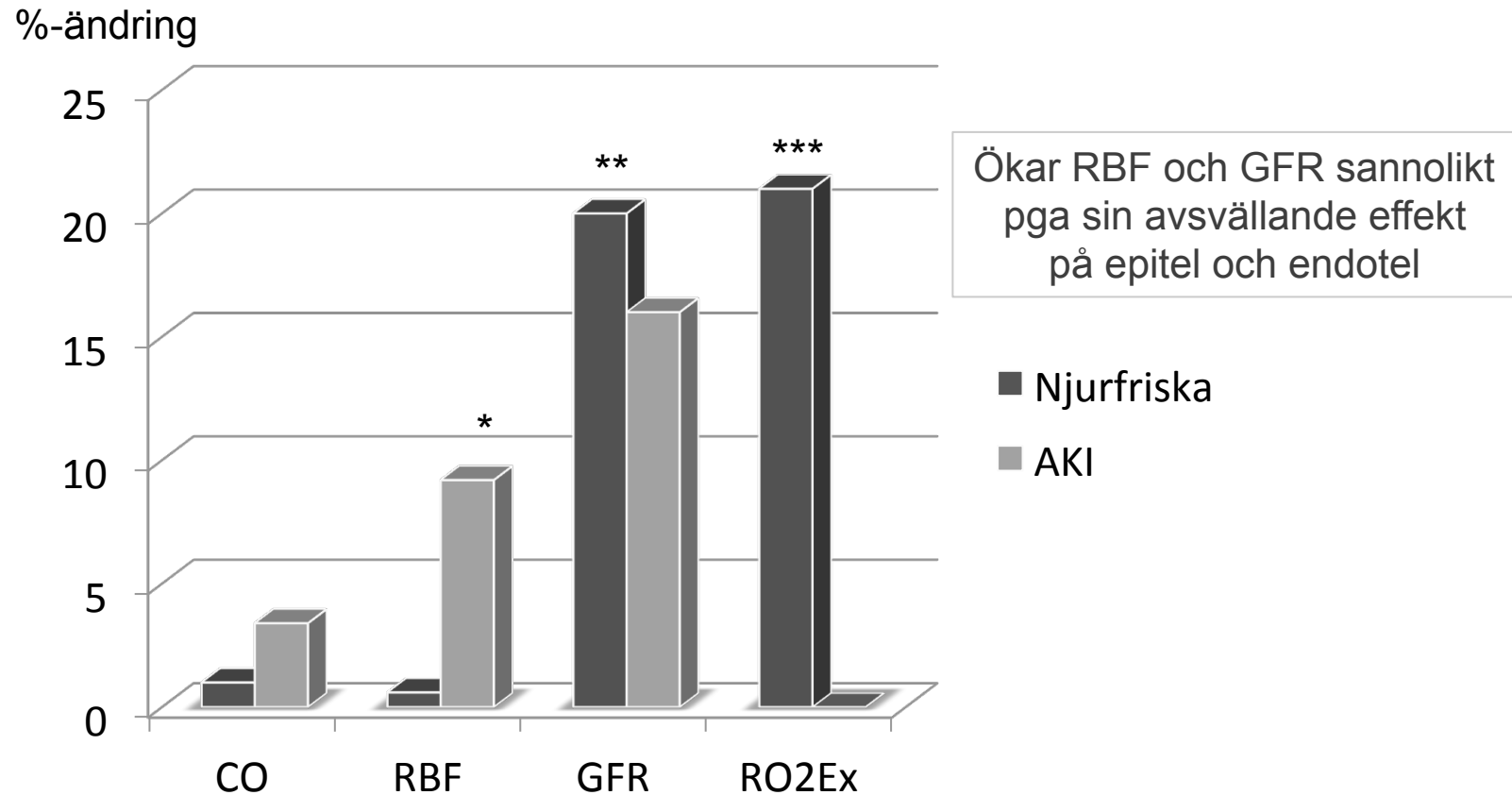


DIURETIKA-MANNITOL

- Filtreras fritt i glomeruli
- Reabsorberas mycket begränsat
- Osmotiskt diureticum
 - Hämmar reabsorptionen av vätska och elektrolyter i tubuli



MANNITOLS EFFEKTER PÅ MÄNNISKA



Njurfriska: Efter hjärtkirurgi med ECC *Redfors et al Intensive Care Med 2009; 35:115*

AKI: AKIN stage 1 & 2 *Bragadottir et al Crit Care. 2012 Aug 17;16(4):R159*

SAMMANFATTNING

	Renalt blodflöde	Glomerulusfiltration	Syresättning
Noradrenalin MAP 75	(+)	++	+
Vasopressin	-	+	--
Adrenalin	--	0	---
Dopamin	+++	0	+++
Fenoldopam	++	0	++?
Levosimendan	+	+	0
ANP	++	++	0?
Mannitol	+	++	0
Furosemid	0	(-)	+++
Metolazon	?	?	+?

SAMMANFATTNING

	Renalt blodflöde	Glomerulusfiltration	Syresättning	Effekt
Noradrenalin MAP 75	(+)	++	+	Aff konstr
Vasopressin	-	+	--	Efferent vasokonstrikt
Adrenalin	--	0	---	
Dopamin	+++	0	+++	Aff + Eff dilatation
Fenoldopam	++	0	++?	
Levosimendan	+	+	0	Afferent dilatation
ANP	++	++	0?	
Mannitol	+	++	0	Avsvällning
Furosemid	0	(-)	+++	Hämmar natriumreabs
Metolazon	?	?	+?	

TACK!

	Renalt blodflöde	Glomerulusfiltration	Syresättning	Effekt
Noradrenalin MAP 75	(+)	++	+	Aff konstr
Vasopressin	-	+	--	Efferent vasokonstrikt
Adrenalin	--	0	---	
Dopamin	+++	0	+++	Aff + Eff dilatation
Fenoldopam	++	0	++?	
Levosimendan	+	+	0	Afferent dilatation
ANP	++	++	0?	
Mannitol	+	++	0	Avsvällning
Furosemid	0	(-)	+++	Hämmar natriumreabs
Metolazon	?	?	+?	