



CEEA 6: Anestezija i perioperativna medicina

Naziv teme: Anestezija i perioperativna medicina kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom

Datum: 22.11.2018.

Jezik: Srpski

Grad: Beograd

Zemlja: Srbija

Predavač: Prof. dr Nebojša Lađević, dr Vesna Jovanović

HRONIČNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA

- ❖ Klinički sindrom koji karakteriše progresivno i ireverzibilno oštećenje nefrona

- ❖ gubitak svih funkcija bubrega:
 - ekskretorne
 - metaboličke
 - endokrine.

Tabela 1. Podela HBI na osnovu veličine glomerularne filtracije

Stadijum	Veličina GF
I	Strukturna i funkcionalna oštećenja uz $GF > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$
II	Blago smanjenje GF od 60 do 89 ml/min/1.73m^2
III	Umereno smanjenje GF od 30 do 59 ml/min/1.73m^2
IV	Teško smanjenje GF od 15 do 29 ml/min/1.73m^2
V	Završni stadijum HBI $GF < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$

- ❖ sve veća učestalost, pogotovo u starijoj populaciji
- ❖ javlja se kod 1 na 10 osoba u opštoj populaciji
- ❖ veoma je česta kod bolesnika koji se pripremaju za hirurški zahvat (naročito kod uroloških)
- ❖ perioperativni mortalitet je oko 1 do 4%
- ❖ kod kardioloških operacija oko 10 do 20%
- ❖ mortalitet bolesnika na dijalizi u hitnim hirurškim zahvatima je veći od 50%

Razumevanje patofiziologije HBI, pravovremeno prepoznavanje i
modifikacija faktora rizika, sprečavanje daljeg oštećenja
bubrežne funkcije i prevencija komplikacija - anesteziološki
imperativ

U preoperativnoj pripremi je neophodno uključiti pored
anesteziologa i hirurga, i nefrologa

Etiologija

- dijabetesna nefropatija (28%)
- hipertenzivna nefroskleroza (25%)
- glomerulonefritisi (21%)
- policistična bolest bubrega (4%)
- ostali.

Diabetes mellitus udružen sa loše kontrolisanom hipertenzijom predstavlja uzrok nastanka HBI u 70% slučajeva

- jedan od najbolje perfundovanih organa (20% minutnog volumena srca)
- protok krvi kroz bubrege održava se konstantnim autoregulacijom pri vrednostima srednjeg arterijskog pritiska 50 -150 mmHg
- najčešći uzrok perioperativnog oštećenja bubrega predstavlja ishemijsko-reperfuziona povreda s nekrozom i apoptozom tubula

- procena bubrežne funkcije u praksi se najčešće vrši na osnovu vrednosti kreatinina u serumu
- sama vrednost serumskog kreatinina je loš indikator akutnih promena GF (potrebno je čak i nekoliko dana da bi porast kreatinina u serumu ukazao na smanjenje GF)
- tek pad GF ispod 50 ml/min uzrokuje porast kreatinina u serumu
- na njegove vrednosti utiču brojni faktori kao što su pol, starost, mišićna masa, ishrana itd.
- kod pothranjenih, kahektičnih bolesnika, zbog male mišićne mase serumska vrednost većinom u granicama normale, pa čak i kada GF padne na 30 ml/min

- klirens kreatinina je osetljiviji pokazatelj GF međutim, ne daje tačnu procenu jer se pored filtracije dodatno sekretuje u tubulima
- biomarkeri, rani pokazatelji oštećenja bubrega i progresije HBI

cistatin C,

homocistein,

ADMA - asimetrični dimetil arginin,

NGAL - neutrofilna želatinaza-udruženi lipokalin

buduće kliničke studije pokazaće njihovu specifičnost, senzitivnost i upotrebljivost u preoperativnoj pripremi bolesnika

HRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – FAKTOR RIZIKA ZA PERIOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

- HBI je poznati faktor rizika za razvoj AKI i drugih ozbiljnih komplikacija s visokom stopom mortaliteta tokom hospitalizacije ili hirurškog zahvata
- čak i umerena bubrežna slabost predstavlja značajan prediktor perioperativnog mortaliteta kod svih hirurških bolesnika

Osnovni anesteziološki problemi kod bolesnika sa HBI se ogledaju u:

1. problemima vezanim za osnovno oboljenje
2. patofiziološkim efektima HBI
3. uticaju HBI na farmakokinetiku i metabolizam lekova i anestetika
4. uticaju anestezije na bubrežnu funkciju

HBI je udružena sa patofiziološkim promenama u skoro svim organskim sistemima

Kardiološke bolesti su uzrok smrti kod obolelih od HBI u preko 60% slučajeva

❖ *Hipertenzija*: može biti primarni uzrok bubrežne bolesti, ali i posledica bolesti bubrega

- posledica povećane aktivnosti renina i kod ovih bolesnika nefrektomija pokazuje izvrsne rezultate
- posledica hipervolemije zbog retencije soli i vode

❖ *Ishemijska bolest srca* (drugo najčešće koegzistirajuće oboljenje)

- ateroskleroza se ubrzano razvija zbog hipertenzije, hiperlipidemije, hiperhomocisteinemije i poremećaja metabolizma Ca sa kalcifikatima krvnih sudova

- ❖ HLK
- ❖ CMP
- ❖ uremični perikarditis
- ❖ porast plućnog arterijskog pritiska (kod bolesnika na dijalizi preko AV fistule)

Plućna funkcija kod bolesnika sa HBI je kompromitovana

- ❖ snižen onkotski pritisak smanjuje prag za razvoj plućnog edema
- ❖ smanjena je produkcija surfaktanta, smanjen FVC
- ❖ povećan rizik pojave postoperativnih atelektaza
- ❖ pneumonije i pleuralni izlivi su mnogo češći
- ❖ kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi abdominalna distenzija i pritisak na dijafragmu

Hemostaza i koagulacija

- ❖ normohromna, normocitna anemija (Hct 25-28%) kod 80% bolesnika
 - poremećena eritropoeza zbog smanjene sinteze eritropoetina
 - skraćen poluživot eritrocita
 - aktivacija hemolize i krvarenje
 - supresija koštane srži uremijom
 - deficit gvožđa, folata, vitamina B6 i B12

- ❖ smanjene su vrednosti T i B limfocita što čini ove bolesnike sklonijim za razvoj infekcija

❖ Uremična koagulopatija

- postoji sklonost krvarenju zbog disfunkcije trombocita
- broj trombocita u krvi normalan ali su disfunkcionalni zbog uremijske trombocitopatije i trombastenije
- posledica slabog otpuštanja von Willebrandovog faktora (VWF) i faktora VIII iz endotela kapilara (odgovorni za agregaciju)
- PT, aPTT, TT normalni
- vreme krvarenja duže od 15 min

Uprkos ovom poremećaju hemostaze postoje dokazi o hiperkoagulabilnosti i redukciji fibrinolize.

Balans tečnosti

- ❖ najčešće su hipervolemični. Hipervolemija se mora preoperativno korigovati dijalizom
- ❖ mogu biti hipovolemični (može voditi nastanku ozbiljne hipotenzije prilikom uvoda u anesteziju)
- ❖ najčešće su oligoanurični (kada je diureza manja od 500 ml/24h)
- ❖ mnogi imaju diurezu između 500 i 1000ml/24h ili više ali bubrezi nemaju sposobnost koncentracije urina

Metabolička acidoza

- hronično povećan anjonski zjap i metabolička acidoza zbog retencije fosfata i sulfata

Balans kalijuma

- ❖ nivo kalijuma može varirati od hipo do hiperkalijemije
- ❖ hiperkalijemija opasna po život kod bolesnika sa HBI ili ESRD:

katabolički stres (velika hirurgija, sepsa)

lekovi (NSAID, ACE inhibitori, spirinolakton, beta blokatori)

nefrotoksični lekovi: ciklosporin A, aminoglikozidi, amfotericin B

Balans kalcijuma i fosfata

- ❖ eliminacija fosfata zavisi od renalne ekskrecije (hiperfosfatemija)
- ❖ hipofosfatemija usled forsirane dijalize
- ❖ smanjenje vrednosti Vit D3 (1,25–dihydroxycholecalciferol): hipokalcemija i hiperparatireoidizam

Gastrointestinalni trakt

- ❖ uremijska enteropatija
 - ❖ ceo GIT može biti inflamiran i iritabilan (najčešći su peptički ulkus i erozije duž celog GIT)
 - ❖ porast aciditeta i gastričnog volumena
 - ❖ usporena pasaža creva
- uobičajena simptomatologija: anoreksija, mučnina, povraćanje, krvarenje iz GITa, dijareja

Nervni sistem

- ❖ uremijska encefalopatija (pospanost, redukcija mentalnih sposobnosti, mioklonus, epi napadi).
- ❖ periferna neuropatija, posebno donjih ekstremiteta
- ❖ afekcija autonomnog nervnog sistema (razvoj bezbolne ishemične bolesti srca, smanjeno gastrično pražnjenje i pojavu posturalne hipotenzije)

Nutricioni i metabolički problemi

- ❖ povećana periferna rezistencija na insulin (hiperglikemija)
- ❖ smanjena aktivnost lipoprotein lipaze (hipertrigliceridemija)

Povećana incidencija pojave koronarne bolesti

Uticaj HBI na farmakokinetiku i metabolizam lekova i anestetika

- smanjena apsorpcija: povećanje pH želuca, gastropareza
- promenjen volumen distribucije: preopterećenost vodom
- smanjeno vezivanje za proteine: acidoza, hipoalbuminemije
- promenjena biotransformacija: snižena aktivnost citohroma P450, uremija nepovoljno utiče na ekstrarenalni metabolizam lekova
- lekovi zavisni od bubrežne ekskrecije: akumulacija samog leka ili njegovih aktivnih metabolita (korekcija doze)

Doze za održavanje kod lekova koji se predominantno izlučuju putem bubrega treba drastično smanjiti (za 30-50%).

DOZIRANJE LEKOVA

- Nekoliko studija je pokazalo da su greške u doziranju češće i rizik od razvoja toksičnog dejstva lekova veći kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom
- Inicijalna doza leka je obično jednaka dozi koja bi se primenila kod osobe sa očuvanom bubrežnom funkcijom ako je volumen ekstracelularne tečnosti normalan
- Najbolji način proveriti kvaliteta doziranja leka je određivanje nivoa leka u serumu

FAKTOR PRILAGOĐAVANJA

Određivanje doze i intervala davanja leka najbolje je vršiti upotrebom faktora prilagođavanja.

On predstavlja odnos vremena poluživota leka kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom i vremena poluživota leka kod osobe sa normalnom bubrežnom funkcijom.

3 načina primene faktora prilagođavanja:

1. prilagoditi dozu a zadržati isti interval davanja leka
2. zadržati istu dozu, a produžiti interval davanja leka
3. primeniti režim kombinacije oba (daje najstabilniju koncentraciju)

PREOPERATIVNA PRIPREMA

- standardne laboratorijske i dijagnostičke procedure u cilju procene oštećenja bubrežne funkcije, oštećenja drugih organa i organskih sistema
- preoperativna dijaliza bolesnika: esencijalna u kontroli hipervolemije, hiperkalijemije i acidoze (12 do 36h pred operaciju)
- preoperativna transfuzija nije indikovana kod bolesnika sa hroničnom, stabilnom anemijom i hematokritom većim od 25%
- korekcija koagulopatije – u stanjim trombocitopatije koje se odlikuje difiznim petehijama i vremenom krvarenja dužim od 15 minuta treba dati transfuziju trombocita, upotreba DDAVP, krioprecipitat itd.

Uticaj anestezije na bubrežnu funkciju

- ❖ dosadašnje studije nisu pokazale prednosti jedne anesteziološke tehnike nad drugom kod bolesnika s HBI u opštoj hirurgiji
- ❖ bez obzira na izbor anestezije **CILJ** je održati normovolemiju i normotenziju, kako bi se izbegla loša perfuzija bubrega
- ❖ hitni hirurški zahvati su udruženi s visokom stopom mortaliteta bolesnika sa HBI
- ❖ elektivni operativni zahvat se uvek treba odložiti radi optimizacije stanja bolesnika

- ❖ bolesnici sa HBI su u velikom riziku za perioperativni nastanak AKI čak i nakon minimalnih hemodinamskih poremećaja
- ❖ pad srednjeg arterijskog pritiska za 50% u trajanju od 3 sata tokom anestezije dovodi u 80% slučajeva do akutne bubrežne insuficijencije
- ❖ sekrecija bubrežnih hormona ostaje očuvana sve dok srednji arterijski pritisak ne padne ispod 60mmHg

- ❖ mehanička ventilacija pozitivnim pritiskom može smanjiti minutni volumen, protok krvi kroz bubrege i glomerularnu filtraciju
 - hipoventilacija utiče na vazokonstrikciju renalnih arterija

- ❖ položaj bolesnika na operacionom stolu - antitrendeleburgov, bočni prelomljeni ili sedeći položaj mogu dovesti do velikog pada arterijskog pritiska i hipoperfuzije bubrega

- ❖ laparoskopske metode su povezane sa smanjenom perfuzijom bubrega
 - kod bubrežnih bolesnika insufacioni pritisak MANJI od 15 mmHg za kreiranje pneumoperitoneuma

TEČNOSTI I ELEKTROLITI

- preopterećenost tečnošću je glavna determinanta morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa HBI i ESRD (korekcija volumnog statusa od krucijalnog značaja)
- postoperativna hiperhloremija kod pacijenata sa preoperativnim normalnim vrednostima hlorida udružena sa postoperativnim pogoršanjem bubrežne funkcije
- korišćenje rastvora sa manjim koncentracijama hlorida udruženo je sa manjim hospitalnim mortalitetom i manjom incidencijom AKI ili potrebom za RRT
- veliki broj studija je pokazao negativane mikrocirkulatorne efekte 0,9% NaCl na funkciju bubrega

- hiperhloremija dovodi do vazokonstrikcije aferentne arteriole bubrega i redukcije kortikalnog protoka

- *The Saline against Lactated Ringer's or Plasma-Lyte in the Emergency Department [SALT-ED] Study*

- *The Isotonic Solutions and Major Renal Events Trial [SMART] Study*

pokazale su da je upotreba balansiranih kristaloidnih rastvora udružena sa smanjenjem mortaliteta i AKI, sugerišući da rutinsku upotrebu rastvora sa visokim koncentracijama hlorida treba izostaviti

- takođe, ima malo dokaza da upotreba rastvora koji sadrže kalijum uzrokuje hiperkalijemiju kod bolesnika sa HBI

PREMEDIKACIJA

- Benzodijazepini – najčešće se primenjuje midazolam

(farmakokinetika je izmenjena, dolazi do nakupljanja midazolama i njegovih metabolita u cirkulaciji što značajno produžava njegov efekat, pa se savetuje korekcija doze)

- Antiholinergici - atropin i glikopirolat se izlučuju preko bubrega (20-50%) ali nema opasnosti od kumulativnog efekta jer su doze jednokratne

- Antacidi i prokinetici – njihov metabolizam nije povezan sa funkcijom bubrega, mogu uobičajeno primeniti i ranitidin (H₂ blokator) i metoklopramid

Primena intravenskih anestetika

Propofol se može sigurno koristiti kod bolesnika sa HBI

- ukupni klirens propofola se ne menja značajno nefrektomijom
- vreme polueliminacije kod uremičnih bolesnika isto je kao i kod zdravih
- 99% vezuje za proteine plazme (kod hipoproteinemije smanjiti dozu)
- izaziva dozno zavisnu hipotenziju, može uticati na perfuziju bubrega

preporuka individualno prilagođavanje doze

Etomidat obezbeđuje hemodinamsku stabilnost pa je pogodan za bolesnike koji imaju udruženu HBI sa KVS bolestima.

- kod bolesnika sa hipoalbuminemijom preporučuje se redukcija doze

Tiopental - kod bolesnika sa HBI povećana je slobodna frakcija koja uz uremiju dovodi do pojačanog i produženog hipnotičkog dejstva

- za uvod u anesteziju neophodno je dozu smanjiti za 50%

Ketamin - vezivanje za proteine plazme nije toliko izraženo (oko 12%)

- u slučaju hipovolemije zbog krvarenja i hipoperfuzije treba ga koristiti, jer je pokazano da ima bolje održavanje protoka kroz bubrege nego ostali iv anestetici

Eksperiment na bubrezima pasa pokazao je da iv davanje bolusa Tiopentala i Ketamina povećava protok krvi kroz bubrege za 10-15%, dok ga bolus Diazepama smanjuje za 10%

Primena inhalacionih anestetika

Pogodni su za vođenje anestezije jer se eliminišu plućima a samo mali deo se metaboliše i izlučuje bubrezima

Azotni oksidul - kod bolesnika sa HBI povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija

- direktno inhibira metionin sintetazu (nakupljanje homocisteina)
- hiperhomocisteinemija predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak velikih KVS komplikacija
- upotreba N₂O u trajanju dužem od dva sata dovodi do značajne hiperhomocisteinemije, a povećanje je proporcionalno trajanju anestezije

Moderni halogenirani inhalacioni anestetici su sigurni za korišćenje jer su slabo biorazgradivi i slabo rastvorljivi

- produkti metabolizma u jetri povećavaju nivo fluorida koji imaju nefrotoksično dejstvo

- biodegradacija u jetri: Sevofluran 5-8%, Enfluran oko 2%, a najmanja kod Izoflurana do 0,2 i Desflurana do 0,02%

- koncentracija neorganskog fluorida u krvi mnogo veća pri korišćenju sevoflurana (više laboratorijski nego klinički značaj)

I pored različitih mišljenja, smatra se da je primena sevoflurana bezbedna kod bolesnika sa HBI.

- studije na životinjama pokazale su protektivnu ulogu inhalacionih anestetika posle ishemije i reperfuzije nakon hirurgije bubrega
- zapaženo je da različiti anestetici daju različiti stepen zaštite
- stepen bubrežne zaštite desflurana je manji od one koju obezbeđuje sevofluran ili izofluran

Upotreba opioidnih analgetika

Upotreba Morfina kod ovih bolesnika se ne preporučuje.

- konjugovani metaboliti morfin 3 glukuronid i morfin 6 glukuronid se uglavnom izlučuju preko bubrega
- kod bolesnika sa HBI dolazi do akumulacije aktivnog metabolita (morfin 6 glukuronida) i ispoljava se produženo depresivno dejstvo na respiratorni sistem

U prisustvu bubrežne slabosti fentanil, sufentanil, alfentanil i remifentanil ne daju visokoaktivne metabolite i nemaju značajno produžen klirens.

Fentanil - veliki volumen distribucije, a samo se 7% nepromenjenog leka izlučuje bubrežima.

Vrednosti uree i kreatinina ne utiču na njegov eliminacioni poluživot.

Uremija nema uticaj na metabolizam sufentanila i remifentanila.

Uticaj acidoze na vezivanje za proteine najizraženiji je kod fentanila, potom kod sufentanila a najmanje uticaja ima na vezivanje alfentanila.

Upotreba mišićnih relaksanata

- Većina mišićnih relaksanata se najvećim delom nepromenjeni eliminišu urinom i to glomerularnom filtracijom bez tubularne sekrecije ili reapsorpcije.
- HBI utiče na farmakologiju nedepolarišućih relaksanata tako što dovodi do smanjene eliminacije i produženog trajanja NMB
- nepredvidivost dubine i trajanja bloka
- nepredvidiva reverzija NMB

Dugodelujući mišićni relaksanti se uglavnom nepromenjeni eliminišu putem bubrega. Pankuronijum ne treba koristiti kod obolelih od HBI.

Rokuronijum se primarno eliminiše putem jetre (10% se eliminiše urinom).

- kod bolesnika sa HBI produžen mu je poluživot eliminacije usled povećanog volumena distribucije, a bez promena u klirensu
- različiti su rezultati studija o trajanju njegovog bloka kod obolelih od HBI i zdravih

preporuka je da se prepostavi duže trajanje bloka, i smanjiti doze potrebne za njegovo održavanje

Atrakurijum – Hofmanova eliminacija i estarska hidroliza nespecifičnim esterazama do Laudanozina.

- trajanje NMB nije zavisno od bubrežne funkcije
- poluživot eliminacije je isti kod obolelih i zdravih
- metabolit Laudanozin se izlučuje jetrom i bubrezima (povećana je koncentracija kod obolelih od jetre i bubrega)

Cisatrakurijum - Hofmanova eliminacija (77%) a njegov klirens bubrezima iznosi oko 16%

- daje 5 puta manju koncentraciju Laudanozina
- znatno je manji histaminoliberator (primena bezbedna i kod bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji bubrega)

Sukcinilholin se može koristiti uz **OPREZ**:

- pseudoholinesteraza uremičnih bolesnika snižena
- moguć brzi porast vrednosti serumskog K^+ usled primene sukcinilholina
- ne treba ga primenjivati kod bolesnika sa HBI koji imaju hiperkalijemiju
- ukoliko je bolesnik pre operacije bio na hemodijalizi i ima regulisane vrednosti K upotreba Sukcinilholina se smatra sigurnom

Reverzija neuromišićnog bloka

Inhibitori holinesteraze: renalna ekskrecija je glavni put njihove eliminacije

- ekskrecija neostigmina 50%, piridostigmina i edrofonijuma 70%
- poluživot im je produžen kod obolelih od HBI. Početna doza je nepromenjena, ponovljene doze treba smanjiti za 50%.

Sugammadex kao i **kompleks sugammadex-rokuronijum** se izlučuju bubrezima

- studije su pokazale da nema statistički značajnog produženja trajanja reverzije bloka kod obolelih od HBI i zdravih nakon ordiniranja standardnih doza sugamadeksa

Preporuka je da se kod obolelih od HBI sprovodi monitoring NM blokade

- bez obzira koji mišični relaksant ćemo upotrebiti
- bez obzira na trajanje operativnog zahvata

Regionalna anestezija

- uz određeni oprez
- poremećen koagulacioni status (disfunkcija trombocita i rezidualni učinak heparina primijenjenog tokom dijalize)
- povećan rizik nastanka spinalnog ili epiduralnog hematoma
- malo utiče direktno na bubrežni protok ali postoji velika opasnost od razvoja sistemske hipotenzije
- epiduralna anestezija može smanjiti incidenciju AKI postoperativno

Acidoza utiče na promenu farmakologije LA

Povećava se toksično dejstvo LA na CNS:

- smanjeno vezivanja LA za proteine
- hiperdinamska cirkulacija koja prati acidozu može povećati cerebralni protok krvi i isporuku LA do mozga

Usled hiperkalijemije

- nervi imaju oštećenu nervnu ekscitabilnost
- produženi refraktorni period
- odložen početak dejstva LA

Neadekvatna nervna blokada

Postoperativno

- izbeći nefrotoksične lekove
- preporučuje se adekvatna glikoregulacija sa namerom snižavanja vrednosti HbA1c < 8,5% (1C)
- adekvatno sprovoditi dijalizu kod dijalizno zavisnih bolesnika radi kontrole hipervolemije, hiperkalijemije i acidoze

ZAKLJUČAK

HBI predstavlja veliki javnozdravstveni problem, sa visokom učestalošću među hirurgskim pacijentima

HBI prate komorbiditeti na gotovo svim organskim sistemima

Ona predstavlja faktor rizika za mnoge ozbiljne, životno ugrožavajuće perioperativne komplikacije

Neophodno je poznavati njene osnovne patofiziološke karakteristike, uticaj na farmakologiju anestetičkih lekova kao i uticaj same anestezije na bubrežnu funkciju kako bi se ove komplikacije svele na minimum

HVALA NA PAŽNJI!