

Συνεχής Νεφρική Υποκατάσταση και Διαταραχές Πηκτικότητας Αίματος σε Ασθενείς μετά από Χειρουργική Επέμβαση Καρδιάς: Μια Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων

Σταύρος Θεολόγου,¹ Κωνσταντίνος Γιακουμιδάκης²

Renal Replacement Therapy and Coagulation Disorders

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια ΤΕ, MSc, Καρδιοχειρουργική
ΜΕΘ, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

²Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD,
Καρδιοχειρουργική ΜΕΘ,
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Υποβλήθηκε: 23.3.2014
Επανυποβλήθηκε: 2.7.2014
Εγκρίθηκε: 15.7.2014

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Σταύρος Θεολόγου
Υψηλάντου 45-47
106 46 Αθήνα
Τηλ: 6972 006 052
Fax: 2132 041987
e-mail: cruxtheol@gmail.com

Εισαγωγή: Η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί μια κοινή επιπλοκή μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς, με το 1-3% των ασθενών που την αναπτύσσουν να υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (συνεχής αιμοδιαδιήθηση, ΣΑΔΔ). Αν και οι διαταραχές της πηκτικότητας του αίματος είναι συχνές στο σύνολο των εν λόγω ασθενών, επιτείνονται στους υποβαλλόμενους σε ΣΑΔΔ λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης αντιπηκτικών παραγόντων για την ομαλή λειτουργία της συσκευής εξωνεφρικής κάθαρσης. **Σκοπός:** Η διερεύνηση των μετεγχειρητικών πηκτολογικών διαταραχών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς και η αξιολόγηση της επίδρασης της ΣΑΔΔ στην πηκτικότητα του αίματος. **Υλικό και Μέθοδος:** Μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε δείγμα 131 ασθενών (ποσοστό ανταπόκρισης 12,1%), οι οποίοι εισήχθησαν στην καρδιοχειρουργική μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) 8 κλινών ενός γενικού, τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Αθήνας από τον Ιανουάριο του 2010 έως και το Νοέμβριο του 2011. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά το Νοέμβριο του 2013 μέσω ενός ερωτηματολογίου δημογραφικών, περιεγχειρητικών και κλινικών στοιχείων και ανασκόπησης του ιατρικού φακέλου. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε (α) 74 «μάρτυρες» (ομάδα ελέγχου), που δεν υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ και (β) 57 «ασθενείς» (ομάδα ΣΑΔΔ), που υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ κατά τις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Οι χρόνοι προθρομβίνης (PT), μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), το διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκιο (INR), αλλά και τα επίπεδα των αιμοπεταλίων μετρήθηκαν (α) μία ώρα πριν (τιμή αναφοράς), 24 και 48 ώρες μετά την έναρξη της ΣΑΔΔ για την ομάδα ΣΑΔΔ και (β) 12 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (τιμή αναφοράς) και 24 και 48 ώρες μετά την αρχική μέτρηση για την ομάδα ελέγχου. Συγκρίθηκαν οι δύο ομάδες ως προς τους πηκτολογικούς δείκτες κατά τις προαναφερθείσες χρονικές στιγμές. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν οι διαχρονικές μεταβολές των πηκτολογικών δεικτών για κάθε ομάδα ασθενών ξεχωριστά. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με το λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση

19.0, μέσω των δοκιμασιών t , χ^2 και του μοντέλου ANOVA κατά δύο παράγοντες. **Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές PT, APTT και INR ($p < 0,001$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Κατά τη διερεύνηση της κάθε ομάδας ασθενών ξεχωριστά, βρέθηκε ότι οι ασθενείς και των δύο ομάδων ανέπτυξαν σημαντικές διαταραχές πήκτικότητας ($p < 0,001$). **Συμπεράσματα:** Αν και οι καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση πηκτολογικών διαταραχών μετεγχειρητικά, η εφαρμογή ΣΑΔΔ φαίνεται ότι συσχετίζεται ισχυρά με την επίταση των διαταραχών αυτών. Η άμεση αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να συμβάλει στην αποτελεσματική θεραπευτική τους διαχείριση, προλαμβάνοντας την εμφάνιση σημαντικής αιμορραγίας, απειλητικής ακόμη και για τη ζωή τους.

Λέξεις ευρετηρίου: Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, πήκτικότητα αίματος, πηκτολογικές διαταραχές, χειρουργική επέμβαση καρδιάς

Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) συνεχίζει σήμερα να αποτελεί μία από τις επιπλοκές των χειρουργικών επεμβάσεων καρδιάς με την επίπτωσή της να παρουσιάζει σημαντική διακύμανση, ανάλογα με τον ορισμό της στις διάφορες μελέτες, από 0,3-29,7%.¹ Η επιβλαβής επίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ο χρόνος ισχαιμίας του μυοκαρδίου που συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής, οι μικρο- και οι μακρο-εμβολές αρτηριακών κλάδων που αιματώνουν τους νεφρούς, η εμφάνιση οξέωσης, καθώς και η περιεγχειρητική χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως αμινογλυκοσίδες και επινεφρίνη συνθέτουν τους βασικότερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ONB μετά από, υπό καρδιοπνευμονική παράκαμψη, χειρουργική επέμβαση καρδιάς.²

Από το σύνολο των ασθενών που αναπτύσσουν ONB μετεγχειρητικά, το 1-3% χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης,^{1,3} η οποία έχει συσχετιστεί με υψηλή θνητότητα που πολλές φορές προσεγγίζει το 50-60%.^{3,4} Η χειρουργική επέμβαση καρδιάς με την εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης αποτελεί τη δεύτερη κυριότερη αιτία ανάπτυξης ONB, χρίζουσα νεφρικής υποκατάστασης στους βαριά πάσχοντες ασθενείς, μετά από τη σήψη.⁵

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς χαρακτηρίζονται συχνά, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, από πηκτολογικές διαταραχές,⁶ οι οποίες κατά κύριο λόγο οφείλονται στη λήψη αντιπηκτικής-αντισταθμιστικής αγωγής προεγχειρητικά, καθώς και στην εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας που σχετίζεται με σημαντική διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος, λόγω της προκληθείσας θρομβοπενίας και της καταστροφής των παραγόντων πήξης του αίματος,

αλλά και των ανεπιθύμητων δράσεων της διεγχειρητικά χορηγούμενης ηπαρίνης.² Παράλληλα, η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης στους εν λόγω ασθενείς χαρακτηρίζεται από το βασικό μειονέκτημα της αναγκαιότητας χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, με τελικό αποτέλεσμα την επίταση των πηκτολογικών διαταραχών και τη σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής αιμορραγίας.^{7,8} Η μη κλασματική ηπαρίνη συνεχίζει να αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό παράγοντα για τη διατήρηση της βατότητας και της ομαλής λειτουργίας του φίλτρου αιμοδιαδιήθησης στους βαριά πάσχοντες ασθενείς με ONB.⁹

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των πηκτολογικών διαταραχών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς με εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και η συγκριτική αξιολόγηση των συγκεκριμένων διαταραχών ανάμεσα σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και σε εκείνους, οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε τέτοιου είδους θεραπεία. Το σημαντικό έλλειμμα αντίστοιχων μελετών στην ελληνική, κατά κύριο λόγο, βιβλιογραφία, αποτέλεσε το κίνητρο εκπόνησης αυτής της μελέτης.

Υλικό και Μέθοδος

Ερευνητικός σχεδιασμός και μεταβλητές

Ως προς το σχεδιασμό της επρόκειτο για μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Η ανεξάρτητη μεταβλητή της εν λόγω μελέτης ήταν η εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, ενώ εξαρτημένες μεταβλητές αποτέλεσαν ο

χρόνος προθρομβίνης (PT), ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), το διεθνές ομαλοποιημένο ηηλίκο (INR) και ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα.

Μελετώμενος πληθυσμός, επιλογή «ασθενών» - «μαρτύρων» και δείγμα μελέτης

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 1.085 ασθενείς που είχαν εισαχθεί μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς στην καρδιοχειρουργική μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) 8 κλινών ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Αθήνας από τον Ιανουάριο του 2010 έως και το Νοέμβριο του 2011.

Στη μελέτη εισήχθησαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς με εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, ηλικίας ≥ 18 ετών, χωρίς ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας προεγχειρητικά. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ηηκτολογικές διαταραχές προεγχειρητικά, ασθενείς που δεν είχαν διακόψει την αντιαμοπεταλιακή-αντιπηκτική φαρμακευτική τους αγωγή, σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες, σε ικανό χρονικό διάστημα προεγχειρητικά (4-7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση), καθώς και εκείνοι με διαγνωσμένη ηπατοπάθεια.

Επιπλέον, βασικές προϋποθέσεις για την επιλογή ενός «ασθενούς» (ομάδα συνεχούς αιμοδιαδίθησης, ΣΑΔΔ) ήταν (α) η έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή του στη ΜΕΘ και (β) η εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης για τουλάχιστον 24 ώρες. Αυτό συνέβη για να μπορέσουν οι χρόνοι αξιολόγησης των ηηκτολογικών δεικτών και της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων να είναι περίπου ταυτόσημοι, άρα και ορθά συγκρίσιμοι ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Οι επιλεγέντες «μάρτυρες» πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια εισόδου στη μελέτη και εξομοιώθηκαν με τους «ασθενείς» ως προς την ηλικία, το φύλο και το είδος της χειρουργικής επέμβασης, στην οποία υποβλήθηκαν.

Βάσει των προκαθορισμένων κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού από τη μελέτη, το τελικό δείγμα αυτής αποτέλεσαν 131 ασθενείς (ποσοστό ανταπόκρισης 12,1%), οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε (α) 74 «μάρτυρες» (ομάδα ελέγχου) που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μετεγχειρητικά και (β) 57 «ασθενείς» (ομάδα ΣΑΔΔ), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μετεγχειρητικά.

Μέθοδος και συλλογή δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε το

Νοέμβριο του 2013. Τα δημογραφικά, κλινικά και περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών της παρούσας μελέτης συλλέχθηκαν μετά από ανασκόπηση του ιατρικού τους φακέλου από έναν εκ των ερευνητών, τον ίδιο κάθε φορά. Οι τιμές του PT, του APTT, του INR και των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα ελήφθησαν μέσω του ηλεκτρονικού φακέλου των ασθενών. Οι προαναφερθέντες ηηκτολογικοί δείκτες αφορούσαν σε τιμές (α) για την ομάδα θεραπείας: μία ώρα πριν (τιμή αναφοράς) την εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, καθώς και 24 και 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και (β) για την ομάδα ελέγχου («μάρτυρες»): 12 ώρες μετά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ (τιμή αναφοράς), καθώς και 24 και 48 ώρες μετά την αρχική μέτρηση.

Στη συνέχεια, συγκρίθηκαν οι ηηκτολογικοί δείκτες των ασθενών των δύο ομάδων σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, αλλά και διαχρονικά για τους ασθενείς της κάθε ομάδας ξεχωριστά.

Μιλώντας για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης νοείται η εφαρμογή συνεχούς φλεβοφλεβικής αιμοδιαδίθησης μέσω συσκευής εξωνεφρικής κάθαρσης. Σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης χρησιμοποιήθηκε το ίδιο μοντέλο συσκευής (PRISMA System), με χορήγηση αρχικά 5.000 IU ηπαρίνης κατά την αρχική πλήρωση (priming) της συσκευής και κατόπιν 1.000 IU ηπαρίνης την ώρα για τη διατήρηση της βατότητας και την αποφυγή θρόμβωσης του φίλτρου κάθαρσης.

Τέλος, κάνοντας αναφορά για ηηκτολογικούς δείκτες νοούνται οι τιμές PT, APTT, INR και αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων εφαρμόστηκε το λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 19.0 για Windows (Armonk, NY: IBM Corporation). Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν διπλής κατεύθυνσης (two-sided).

Για την παρουσίαση των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (\pm τυπικές αποκλίσεις), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτες τιμές (n) με τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Για τη σύγκριση των απόλυτων τιμών των ποσοτικών και των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία t για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test), καθώς και η δοκιμασία χ^2 (Chi-square test), αντίστοιχα. Για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις εξαρτημένες μεταβλητές της μελέτης και τον παράγοντα χρόνο χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης

κατά δύο παράγοντες (two-way analysis of covariance – two way ANOVA).

Για την τελική αξιολόγηση των σχέσεων ανάμεσα στις υπό μελέτη μεταβλητές ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή $p < 0,05$.

Ηθική και δεοντολογία

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατόπιν έγγραφης άδειας από το Επιστημονικό Συμβούλιο – Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου στο οποίο έλαβε χώρα η μελέτη. Τηρήθηκαν οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας, όπως αυτές περιγράφονται στη Διακήρυξη του Helsinki του 1975, η οποία αναθεωρήθηκε το 2008. Διατηρήθηκε αυστηρά η εμπιστευτικότητα των στοιχείων που συλλέχθηκαν και δημιουργήθηκε βάση δεδομένων με αντικατάσταση των ονομάτων των υποκειμένων της μελέτης με κωδικοποιημένη αρίθμηση (αριθμοί μητρώου). Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για το σκοπό της παρούσας μελέτης.

Αποτελέσματα

Τα κύρια δημογραφικά, περιεγχειρητικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο EuroSCORE ($p=0,008$) και μεγαλύτερη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ($p=0,034$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς το φύλο, την ηλικία και το είδος της χειρουργικής επέμβασης.

Στον πίνακα 2 φαίνεται η διαχρονική μεταβολή των

πηκτολογικών δεικτών στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ είχαν στατιστικώς σημαντικά παρατεταμένους δείκτες PT, APTT και INR ($p < 0,001$) διαχρονικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, αν και οι ασθενείς υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης εμφάνισαν μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, τόσο κατά την αρχική μέτρηση, όσο και 24 και 48 ώρες μετά, οι εν λόγω διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Επιπλέον, στον ίδιο πίνακα απεικονίζεται η διαχρονική μεταβολή των μέσων τιμών των πηκτολογικών δεικτών τόσο για τους ασθενείς της ομάδας ΣΑΔΔ, όσο και για την ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν πηκτολογικές διαταραχές με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από την εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ χαρακτηρίστηκαν από σημαντική αύξηση του APTT κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών ($p < 0,001$), καθώς και σημαντική ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα ($p < 0,001$). Παράλληλα, οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν σημαντική αύξηση στις τιμές PT και INR, καθώς και σημαντική ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ($p < 0,001$).

Συζήτηση

Τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν οι στατιστικά σημαντικές διαταραχές πήξης στους ασθενείς με εξωνεφρική κάθαρση (ομάδα θεραπείας), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, καθώς και η εμφάνιση, με την πρόοδο

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών στις δύο ομάδες

Μεταβλητές	Ομάδα ΣΑΔΔ (n=57)	Ομάδα ελέγχου (n=74)	Τιμή p
Μέση (±TA) ηλικία (έτη)	69,72 (±7,56)	67,01 (±10,47)	0,102*
Φύλο, n (%)			0,576**
Άνδρες	36 (63,2)	51 (68,9)	
Γυναίκες	21 (36,8)	23 (31,1)	
Διάμεση τιμή (εύρος) EuroSCORE (%)	11,13 (1,3-82,5)	7,35 (1-49)	0,008*
Διάμεση τιμή (εύρος) διάρκειας CPB (min)	140 (50-400)	128,5 (50-350)	0,034*
Είδος χειρουργικής επέμβασης, n (%)			0,078**
CABG	24 (42,1)	32 (43,2)	
Όχι μεμονωμένο CABG	33 (57,9)	42 (56,8)	

ΣΑΔΔ: Συνεχής αιμοδιαθήθηση, TA: Τυπική απόκλιση, CABG: Coronary artery bypass grafting – επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, CPB: Cardiopulmonary bypass – Καρδιοπνευμονική παράκαμψη, EuroSCORE: European system for cardiac operative risk evaluation

*Δοκιμασία t

**Δοκιμασία χ^2

Πίνακας 2. Διαχρονική συγκριτική μεταβολή των ηπηκτολογικών δεικτών και των αιμοπεταλίων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά

Μεταβλητές	Ομάδα ΣΑΔΔ (n=57)	Ομάδα ελέγχου (n= 74)	Τιμή p
<i>Μέση τιμή (±TA) PT (sec)</i>			
Τιμή αναφοράς	16,47 (3,90)	13,96 (1,60)	<0,001*
24 ώρες	16,66 (4,74)	14,01 (1,85)	<0,001*
48 ώρες	16,71 (5,32)	14,88 (3,98)	<0,001*
Τιμή p	0,44**	<0,001**	
<i>Μέση τιμή (±TA) APTT (sec)</i>			
Τιμή αναφοράς	54,28 (26,18)	40,44 (11,32)	<0,001*
24 ώρες	70,59 (38,57)	37,01 (5,95)	<0,001*
48 ώρες	74,06 (39,63)	37,72 (8,15)	<0,001*
Τιμή p	<0,001**	0,123**	
<i>Μέση τιμή (±TA) INR</i>			
Τιμή αναφοράς	1,41 (0,34)	1,22 (0,15)	<0,001*
24 ώρες	1,43 (0,42)	1,24 (0,14)	<0,001*
48 ώρες	1,44 (0,44)	1,32 (0,38)	<0,001*
Τιμή p	0,334**	<0,001**	
<i>Μέση τιμή (±TA) αιμοπεταλίων (χιλιάδες/mm³ αίματος)</i>			
Τιμή αναφοράς	148,82 (77,79)	164,03 (59,72)	0,208*
24 ώρες	126,37 (63,19)	137,27 (51,70)	0,208*
48 ώρες	117,60 (65,82)	130,30 (50,42)	0,213*
Τιμή p	<0,001**	<0,001**	

ΣΑΔΔ: Συνεχής αιμοδιαθήθηση, TA: Τυπική απόκλιση, APTT: Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής, INR: Διεθνές ομαλοποιημένο πηλίκο, PT: Χρόνος προθρομβίνης

*Δοκιμασία t

**Ανάλυση συνδιακύμανσης κατά δύο παράγοντες (two-way ANOVA)

του χρόνου, σημαντικών ηπηκτολογικών διαταραχών και στις δύο ομάδες ασθενών ξεχωριστά.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας ΣΑΔΔ είχαν σημαντικά περισσότερο παρατεταμένες τιμές PT, APTT και INR τόσο πριν, όσο και μετά την εφαρμογή της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Ωστόσο, αν και οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΣΑΔΔ είχαν χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, διάφοροι ερευνητές έχουν επισημάνει τις σημαντικές ηπηκτολογικές διαταραχές, μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης λόγω ONB.^{7,8} Οι διαταραχές αυτές οφείλονται κατά κύριο λόγο στην ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής για τη διατήρηση της βατότητας του φίλτρου αιμοδιαθήθησης και την παρεμπόδιση δημιουργίας θρόμβων εντός της συσκευής, με

τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της διάρκειας ζωής της.^{10,11} Η χορήγηση μη κλασματικής ηπαρίνης, όπως συνέβη και στην παρούσα μελέτη, έχει συσχετιστεί με εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία, αντίσταση στην ηπαρίνη λόγω των χαμηλών επιπέδων αντιθρομβίνης στο αίμα του ασθενούς και θρομβοπενία οφειλόμενη στην ηπαρίνη (heparin-induced thrombocytopenia, HIT).⁹

Επιπλέον, οι σημαντικότερες ηπηκτολογικές διαταραχές των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης θα μπορούσαν να ερμηνευτούν και από τη σημαντικά μεγαλύτερη χρονική διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, διεγχειρητικά, των ασθενών αυτών σε σχέση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Η εξωσωματική κυκλοφορία προκαλεί σημαντική διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος, μέσω των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται κατά την αρχική πλήρωση της αντλίας καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (priming) και

της καταστροφής αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης λόγω της επαφής του αίματος με την τεχνητή επιφάνεια της αντλίας καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Επιπλέον, η χορήγηση υψηλών δόσεων μη κλασματικής ηπαρίνης ενδοφλεβίως για την αποφυγή θρόμβωσης του αίματος εντός της αντλίας καρδιοπνευμονικής παράκαμψης επιτρέπει τις πηκτολογικές διαταραχές.^{2,4,12}

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ένα ακόμη σημαντικό αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης ήταν οι διαχρονικές πηκτολογικές διαταραχές, κατά τη διερεύνηση της κάθε ομάδας ξεχωριστά, τόσο για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση, όσο και για την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας ΣΑΔΔ χαρακτηρίστηκαν από σημαντική παράταση του ΑΡΤΤ, καθώς και ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα με την πάροδο των ημερών νοσηλείας, ενώ, αντίστοιχα, και οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν σημαντική αύξηση των τιμών των PT, INR, καθώς και ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Παρατηρείται δηλαδή, ότι οι πηκτολογικές διαταραχές χαρακτηρίζουν όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς, ανεξάρτητα από το εάν υποβάλλονται ή όχι σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Η εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που τη συνοδεύουν λόγω της διεγχειρητικά χορηγούμενης ηπαρίνης αλλά και της επαφής του αίματος με την τεχνητή επιφάνεια της αντλίας καρδιοπνευμονικής παράκαμψης,^{4,12} θα μπορούσε να ερμηνεύσει και το συγκεκριμένο εύρημα. Επιπλέον, παράγοντες, όπως η λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων προεγχειρητικά από σημαντικό ποσοστό ασθενών, η διεγχειρητική και η μετεγχειρητική υποθερμία που διαταράσσει το μηχανισμό πήξης, τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, αλλά και η ηπατική υπέρδευση, λόγω ανάπτυξης του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής περιεγχειρητικά, παρέχουν ικανοποιητική εξήγηση των πηκτολογικών διαταραχών που χαρακτηρίζουν το σύνολο των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς, ανεξάρτητα από την υποβολή τους σε θεραπεία ΣΑΔΔ.^{2,13}

Τέλος, από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φάνηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση χαρακτηρίζονταν από υψηλότερο περιεγχειρητικό κίνδυνο (υψηλότερες τιμές λογιστικού EuroSCORE). Σε συμφωνία με τη μελέτη μας, οι de Moura et al¹⁴ σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 94 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς συσχέτισαν τις υψηλές τιμές EuroSCORE με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ONB μετεγχειρητικά. Επιπλέον, διάφορες παράμετροι που περιλαμβάνονται στο EuroSCORE ως παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού

κινδύνου, όπως η μεγάλη ηλικία,¹⁵ το ιστορικό περιφερικής αρτηριοπάθειας,¹⁵ το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας,^{15,16} η επέμβαση στη θωρακική αορτή¹⁵ και ο επείγων χαρακτήρας της χειρουργικής επέμβασης¹⁶ αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ONB κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Περιορισμοί της μελέτης

Αν και μέσω της παρούσας μελέτης υπήρξαν σημαντικά ευρήματα σχετικά με τις πηκτολογικές διαταραχές σε ασθενείς με ή χωρίς εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, εντούτοις η μελέτη μας χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς.

Το μικρό δείγμα ασθενών, ο αναδρομικός σχεδιασμός, αλλά και το γεγονός ότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν από ένα και μόνο καρδιοχειρουργικό κέντρο αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες που θα μπορούσαν να απειλήσουν την εγκυρότητα της μελέτης. Επιπλέον, η σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας στην ομάδα ΣΑΔΔ («ασθενείς») αποτελεί παράγοντα που θα μπορούσε, ανεξάρτητα από την εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, να εξηγήσει τις σημαντικότερες πηκτολογικές διαταραχές στους «ασθενείς» σε σχέση με τους «μάρτυρες».

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης λόγω ONB κατά την άμεση περίοδο μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς φαίνεται ότι χαρακτηρίζονται από σημαντικότερες πηκτολογικές διαταραχές συγκριτικά με εκείνους που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Παρόλα αυτά, με την πάροδο του χρόνου όλοι οι ασθενείς, ανεξάρτητα από την εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, εμφανίζουν διαταραχή της πηκτολογικής τους κατάστασης. Οι πηκτολογικές αυτές διαταραχές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους κλινικούς θεραπευτές, με σκοπό την πρόληψη εμφάνισης σημαντικής αιμορραγίας, απειλητικής ακόμη και για τη ζωή του ασθενούς.

Η εξατομικευμένη χρησιμοποίηση εναλλακτικών αντιπηκτικών-αντιθρομβωτικών παραγόντων, εκτός από τη μη κλασματική ηπαρίνη, για την εξασφάλιση της βατότητας της συσκευής νεφρικής υποκατάστασης, όπως ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, συνδυασμένη χορήγηση ηπαρίνης-πρωταμίνης, αναστολείς της θρομβίνης (λεπιρουδίνη, ιρουδίνη), αναστολείς αιμοπεταλίων

(προστακυκλίνη, ναφαμοστάτη), κιτρικά αντιπηκτικά,⁹ θα μπορούσε να συνεισφέρει στην ελάττωση των διαταραχών της πήκτικότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε ΣΑΔΔ λόγω ΟΝΒ μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιάς. Περαιτέρω έρευνα, βασισμένη σε πολυκεντρικές μελέτες, με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και προοπτικό

σχεδιασμό θα μπορούσε να συμβάλει στην εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με τις μετεγχειρητικές πήκτολογικές διαταραχές των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς και την επίδραση της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης στις εν λόγω διαταραχές.

ABSTRACT

Continuous Renal Replacement Therapy and Coagulation Disorders among Patients undergoing Cardiac Surgery: A Case-Control Study

Stavros Theologou,¹ Konstantinos Giakoumidakis²

¹RN, MSc, Intensive Care Unit (ICU) of Cardiac Surgery, "Evangelismos" General Hospital, Athens, ²RN, MSc, PhD, Cardiac Surgery ICU, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common complication after cardiac surgery and 1-3% of patients suffering AKI require continuous renal replacement therapy (CRRT). Although blood coagulopathy is usual after cardiac surgery, this disorder is worsened in patients requiring CRRT because of the need for anticoagulation for effective therapy delivery. **Aim:** To investigate the postoperative coagulation disorders among patients undergoing cardiac surgery and the effects of CRRT on the coagulation status of patients sustaining AKI severe enough to require CRRT. **Method:** A case-control study was conducted among 131 (response rate 12.1%) patients who were admitted to the 8-bed cardiac surgery intensive care unit (ICU) of a general, tertiary hospital in Athens from January 2010 to November 2011. Data collection was performed in November 2013, using a short structured questionnaire covering basic demographic, perioperative and clinical data and reviewing the electronic medical records. Patients were allocated to: (a) A control group of 74 patients who did not undergo CRRT, and (b) a CRRT group (cases) of 57 patients who underwent CRRT within the first 24 hours of their ICU admission. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), international normalized ratio (INR) and platelets levels were measured: (a) One hour before (baseline) and 24 and 48 hours after the CRRT initiation for the CRRT group, and (b) 12 hours after the ICU admission (baseline) and 24 and 48 hours after the first measurement for the control group. Comparison was made of the two groups on their coagulation status at baseline and 24 and 48 hours after the first measurement. In addition, the changes over time of blood coagulation tests (PT, APTT, INR), and platelets levels for each patient group were compared separately. Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 19.0, using t-test, χ^2 test and two-way ANOVA. **Results:** CRRT patients had significantly higher levels of PT, APTT and INR ($p < 0.001$) than the control group. In addition, investigating each group separately, it was found that the patients of both groups developed significant coagulation disorders over time ($p < 0.001$), regardless of CRRT. **Conclusions:** Although all patients undergoing cardiac surgery are at high risk for coagulation disorders postoperatively, CRRT appears to be significantly associated with the occurrence of postoperative coagulopathy. The early identification of these patients could contribute to more effective management, preventing life-threatening postoperative bleeding.

Key-words: cardiac surgical procedures, coagulation disorders, coagulation status, continuous renal replacement therapy

✉ **Corresponding Author:** Stavros Theologou, 45-47 Ipsilantou street, GR-106 46 Athens, Greece, tel.: +30 6972 006 052, fax: +30 2132 041987, e-mail: cruxtheol@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Vives M, Wijesundera D, Marczin N, Monedero P, Rao V. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014, 18:637–645.
2. Μπροκαλάκη Η, Γιακουμιδάκης Κ. Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Στο: Παναγιώδη-Μπροκαλάκη Η (Συντ.) *Νόσοι της καρδιάς και νοσηλευτική φροντίδα: Ολιστική προσέγγιση*. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δ, 2014: 407–445.
3. Muralidhar K, Bhagyashri K, Gupta R, Hegde N, Ahmed I, Vincent L. Determinants of renal replacement therapy after adult cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013, 21:533–538.
4. Bojar RM. Fluid management, renal, metabolic and endocrine

- problems. In: Bojar RM (ed) *Manual of perioperative care in adult cardiac surgery*. 5th ed. USA, Wiley-Blackwell, 2011:581–639.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294:813–818.
 - Lazarus MG, Smul TM, Roewer N, Kranke P. Coagulation disorders in the context of cardiac surgery – Clinical basics and mechanism based therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2014, 49:50–57.
 - Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: Anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003, 16:566–571.
 - Kucewicz E, Zegleń S, Wojarski J, Ochman M, Skuza K, Szczepańska A et al. Regional citrate anticoagulation for continuous haemodiafiltration in the postoperative period. *Anestezjol Intens Ter* 2009, 41:238–241.
 - Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009, 22:141–145.
 - Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: The struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:145–150.
 - Bouman CS, de Pont AC, Meijers JC, Bakhtiari K, Roem D, Zeerleder S et al. The effects of continuous venovenous hemofiltration on coagulation activation. *Crit Care* 2006, 10:R150.
 - Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: A review. *Intensive Care Med* 2004, 30:1873–1881.
 - Zarychanski R, Targeon AF, Tinmouth AA, Hebert PC. Transfusion. In: Klein A, Vuylsteke A, Nashef SAM (eds) *Core topics in cardiothoracic critical care*. 1st ed. Cambridge, University Press, 2008:239–246.
 - De Moura EB, Bernardes Neto SC, Amorim FF, Viscardi RC. Correlation of the EuroSCORE with the onset of postoperative acute kidney injury in cardiac surgery. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013, 25:233–238.
 - D’Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, Auremma S, Cresce GD, Fabbrì A et al. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail* 2010, 16(Suppl 1):S32–S36.
 - Perez-Valdivieso JR, Monedero P, Vives M, Garcia-Fernandez N, Bes-Rastrollo M; GEDRCC (Grupo Español de Disfunción Renal en Cirugía Cardíaca). Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. *BMC Nephrol* 2009, 10:27.