

PREVENCIJA AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA U JEDINICAMA INTENZIVNOG LEČENJA

Srdan Lukić¹, Dejan Petrović²

¹Centar za urgentnu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

²Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PREVENTION OF ACUTE RENAL INJURY IN INTENSIVE CARE UNITS

Srdjan Lukic¹, Dejan Petrovic²

¹Center of Emergency Medicine, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

²Center of Nephrology and Dialysis, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Akutno oštećenje bubrega javlja se veoma učestalo kod pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja i sa sobom nosi visok mortalitet. Cilj rada je da sumira preventivne mere koje je moguće primeniti kod pacijenata u jedinici intenzivnog lečenja kako bi se smanjila incidenca javljanja akutnog oštećenja bubrega, a samim tim smanjio i mortalitet. Rad na prevenciji počinje već pri prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja utvrđivanjem faktora rizika za razvoj akutnog oštećenja bubrega posle čega se prate centralni venski pritisak, srednji arterijski pritisak, diureza i saturacija centralne venske krvi kiseonikom i koriguju nefarmakološkim i farmakološkim merama uz izbegavanje ili redukciju nefrotoksičnih agenasa.

Ključne reči: akutno oštećenje bubrega, jedinice intenzivnog lečenja, primarna prevencija.

UVOD

Akutno oštećenje bubrega kod pacijenata primljenih u jedinice intenzivnog lečenja predstavlja dodatni problem lekarima intenzivistima i javlja se veoma učestalo. Prema multicentričnoj retrospektivnoj evaluaciji koja je obuhvatila više od 120.000 pacijenata koji su od 2000. do 2005. godine lečeni u 57 jedinica intenzivnog lečenja koje pokriva ANZICS (Australian New Zealand Intensive Care Society) procenat pacijenata kod kojih je u prvih 24 sata registrovano akutno oštećenje bubrega bio je čak 36,1%. Kod tih pacijenata registrovana je visoka stopa mortaliteta koja se kretala od 17,9% do 33,2% u zavisnosti od stadijuma bolesti prema RIFLE kriterijumima a što je značajno više od stope mortaliteta pacijenata koji nisu imali akutno oštećenje bubrega i koja je iznosila 8,9%. Rad na prevenciji akutnog oštećenja bubrega može znatno smanjiti mortalitet pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja (1).

DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA

Akutno oštećenje bubrega (Acute renal injury) se definiše kao naglo, u okviru 48 sati nastalo smanjenje bubrežne funkcije koje se manifestuje ili apsolutnim

ABSTRACT

Acute renal injury occurs very frequently in patients in intensive care units and carries a high mortality. The aim of this paper is to summarize the preventive measures that can be applied in patients in intensive care units to reduce the incidence of occurrence of acute renal injury and thus reduce the mortality. Work on prevention begins on admission to intensive care unit by identifying risk factors for developing acute renal injury after which central venous pressure, mean arterial pressure, urine output and central venous oxygen saturation should be monitored and corrected with non-pharmacological and pharmacological measures and avoiding or reducing nephrotoxic agents.

Key words: acute kidney injury; intensive care units; primary prevention.

povećanjem serumske koncentracije kreatinina za $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,3$ mg/dl) ili procentualnim povećanjem serumske koncentracije kreatinina na $\geq 150\%$ od osnovne vrednosti ili smanjenjem izlučivanja urina (oligurija sa diurezom $< 0,5$ ml/kg/h u roku od ≥ 6 sati) (2, 3).

Postoje dve klasifikacije akutnog oštećenja bubrega – RIFLE kriterijumi (koje preporučuje ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative group) koji u osnovi kao parametre koriste procentualno povećanje serumskog kreatinina ili procentualno smanjenje jačine glomerulske filtracije i AKIN kriterijumi (koje preporučuje AKIN – Acute Kidney Injury Network group) koji u kriterijume za I stadijum uvode i apsolutnu vrednost povećanja serumskog kreatinina (tabela 1). U praksi se pak nisu pokazale znatne razlike u korišćenju između tih dveju klasifikacija (4).

ETIOLOGIJA AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA

Klinički gledano, etiološki faktori koji dovode do akutnog oštećenja bubrega mogu se generalno podeliti u tri grupe: pre-renalni, renalni i post-renalni iako postoji određeno preklapanje među njima. Pre-renalno i post-renalno nastala akutna oštećenja bubrega su potencijalno reverzibilna stanja (5).

Tabela 1. Komparacija RIFLE i AKIN kriterijuma za akutno oštećenje bubrega.

RIFLE	Rizik Risk	Oštećenje Injury	Propadanje Failure	Gubitak Loss	ZSBB ¹ ESKD ²
Povećanje serumskog kreatinina	1,5 do 2 puta od osnovne vrednosti	2 do 3 puta od osnovne vrednosti	3 i više puta od osnovne vrednosti	Perzistentno akutno oštećenje bubrega ili kompletan gubitak funkcije koji traju duže od 4 nedelje	Završni stadijum bolesti bubrega koji traje duže od 3 meseca
Apsolutne vrednosti serum. kreatinina			Ukupno $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ uz akutni porast $\geq 44 \mu\text{mol/l}$		
Smanjenje jačine glomerulske filtracije	Više od 25% od osnovne vrednosti	Više od 50% od osnovne vrednosti	Više od 75% od osnovne vrednosti		
Kriterijumi diureze	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ u toku ≥ 6 sati	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ u toku ≥ 12 sati	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ u toku ≥ 24 sata ili anurija ≥ 12 sati		
AKIN	Stadijum 1	Stadijum 2	Stadijum 3		
Povećanje serumskog kreatinina	150–199% od osnovne vrednosti	200–299% od osnovne vrednosti	$\geq 300\%$ od osnovne vrednosti		
Apsolutne vrednosti serum. kreatinina	Porast $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$		Ukupno $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ uz akutni porast $\geq 44 \mu\text{mol/l}$		
Kriterijumi diureze	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ u toku ≥ 6 sati	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ u toku ≥ 12 sati	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ u toku ≥ 24 sata ili anurija ≥ 12 sati		

Napomena: dovoljan je jedan ispunjeni kriterijum da bi se odredio stadijum akutnog oštećenja bubrega; ¹ZSBB – Završni stadijum bolesti bubrega; ²ESKD – „End Stage Kidney Disease”

Pre-renalni su svi oni faktori koji dovode do smanjene perfuzije bubrega bilo da je u pitanju smanjena količina tečnosti u cirkulaciji (nedovoljan unos tečnosti, pojačan gubitak tečnosti putem povraćanja i dijareje, gubitak krvi prilikom trauma, preraspodela tečnosti iz cirkulacije u tkiva), smanjena funkcija cirkulatornog sistema (srčana insuficijencija, ciroza jetre, kardiogeni, anafilaktički i septični šok), dejstvo lekova (ACE inhibitori, AR blokatori, NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi) ili stenoza renalne arterije (5–7).

U post-renalne ulaze svi oni faktori koji dovode do opstrukcije oticanja urina na bilo kom nivou, od samog bubrega do izlaznog trakta uretre i tu spadaju bubrežni kamenčići, tumori urogenitalnih kao i okolnih struktura ali i bubrežna papilarna nekroza, retroperitonealna fibroza, benigna hiperplazija prostate i stiktura uretre (5–7).

Akutno oštećenje bubrega na renalnom nivou najčešće nastaje zbog oštećenja tubula u vidu ishemijske i nefrotoksične akutne tubularne nekroze. U renalne faktore u manjem procentu spadaju i brzo-progresivni glomerulonefritis i akutni intersticijski nefritis (5–7).

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA

Kod pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja najvažniji faktori rizika za razvoj akutnog oštećenja

bubrega prisutni su već na samom prijemu tako da rad na prevenciji započinje njihovim registrovanjem. Na prvom mestu tu su akutna respiratorna i kardiovaskularna insuficijencija (uključujući hipovolemiju i hipotenziju), zatim starost preko 65 godina, prisustvo infekcije (uključujući i septična stanja), prisustvo hronične srčane insuficijencije, već prisutna hronična bubrežna insuficijencija, dijabetes melitus, limfom ili leukemija, ciroza jetre, rabdomioliza kao i povišeni intraabdominalni pritisak. Primena hemijskih agenasa kao što su radiokontrastna sredstva, nefrotoksični antibiotski lekovi (aminoglikozidi, amfotericin B), već pomenuti ACE inhibitori, AR blokatori i NSAIL kao i stanje posle teških operativnih zahvata (kardiohirurgija npr.) takođe predstavljaju faktore rizika. Tokom boravka u jedinicama intenzivne nege otkazivanje funkcije jednog ili više organa je takođe važan faktor rizika (8–10).

NEFARMAKOLOŠKE PREVENTIVNE MERE

Kod pacijenata koji se nalaze u povišenom riziku ili kasnije u početnim stadijumima razvoja akutnog oštećenja bubrega akcenat prvenstveno treba da bude na nefarmakološkim merama čiji je cilj da se obezbedi normalna perfuzija bubrega. S ciljem obezbeđivanja normalne perfuzije kod pacijenta neophodno je pratiti sledeće parametre (tabela 2): centralni venski pritisak treba održavati na nivou 8–12 mmHg (ili 12–15 mmHg

Tabela 2. Parametri kod prevencije akutnog oštećenja bubrega.

Centralni venski pritisak	8–12 mmHg (12–15 mmHg kod pacijenata kod kojih se primenjuje veštačka ventilacija)
Srednji arterijski pritisak	> 65 mmHg (uz sistolni pritisak > 90 mmHg kod inače hipertenzivnih pacijenata)
Diureza	> 0,5 ml/kg/h
Saturacija centralne venske krvi kiseonikom	≥ 70%

kod pacijenata kod kojih se primenjuje veštačka ventilacija sa pozitivnim pritiskom), srednji arterijski pritisak na nivou većem od 65 mmHg uz prisustvo diureze veće od 0,5 ml/kg/h i održavanje saturacije centralne venske krvi kiseonikom na nivou od minimum 70%. Kada se govori o srednjem arterijskom pritisku mora se navesti i da pacijenti sa dugotrajnom hipertenzijom zahtevaju više vrednosti od 65 mmHg, kod mnogih pacijenata pad sistolnog pritiska već ispod 90 mmHg dovodi do akutnog oštećenja bubrega (5, 10, 11). Za obezbeđivanje pomenutih parametara koriste se infuzioni rastvori koje treba primenjivati dokle god njihova primena ima efekta uz konstantan hemodinamski monitoring kako ne bi došlo do preopterećenja tečnošću kardiovaskularnog sistema. U momentu kada pacijent prestane da reaguje na ovaj vid terapije treba prestati sa administracijom tečnosti (10).

IZBOR INFUZIONIH RASTVORA U PREVENCIJI AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji koja je obuhvatila oko 7.000 pacijenata pokazano je da u terapiji nadoknade tečnosti koloidni rastvor 4% albumina nema prednosti nad kristaloidnim rastvorom (fiziološki slani rastvor 0,9% NaCl). Studija nije pokazala znatnu razliku između dveju grupa pacijenata u broju smrtnih slučajeva, procenata pacijenata koji su doživeli otkazivanje jednog ili više organa, broju dana koje su pacijenti proveli u intenzivnoj nezi kao i ukupnom broju dana bolničkog lečenja, broju dana koje su pacijenti proveli na mehaničkoj ventilaciji kao i u broju dana lečenih dijaliznom potpornom terapijom (12).

Za nadoknadu tečnosti može se koristiti i 5% rastvor glukoze, a najčešće treba koristiti kombinaciju pomenutih rastvora. Pri upotrebi fiziološkog rastvora treba voditi računa da ne dođe do hiperhloremijske acidoze koja dovodi do renalne vazokonstrikcije. Kristaloide dovode do ekspanzije volumena plazme za otprilike 25% od unetog volumena tečnosti dok koloidni rastvori to čine u većem procentu. Međutim, visoka cena rastvora humanog albumina je često velika prepreka. Od ostalih koloida rastvori na bazi želatina i dekstrana dolaze u obzir, ali rastvori na bazi HES (hidroksi-etil skroba) treba izbegavati iako imaju jak efekat na ekspanziju volumena

plazme zato što posle primene raspadni produkti HES mogu potencirati osmotsku nefrozu i moguću medularnu hipoksiju (13). Najzad, veliku pažnju treba obratiti na mogućnost inkompatibilnosti infuzionih rastvora u slučaju mešanja parenteralnih lekova zbog mogućih neželjenih posledica (14).

UPOTREBA NEFROTOKSIČNIH HEMIJSKIH AGENASA

Primena radiokontrastnih sredstava je faktor rizika za akutno oštećenje bubrega, ali nekada je neophodna njegova upotreba i u tom slučaju preporuka je da se koristi izo-osmolalni, ne-jonski kontrast (iodixanol) koji se pokazao manje nefrotoksičnim u poređenju sa jednim kontrastima koji su hiper i hipo-osmolalni i to u što manjoj dozi uz istovremenu primenu izotoničnih rastvora. Takođe, u obzir dolaze i alternativni kontrasti na bazi gadolinijumovih soli. Pacijentima kod kojih već postoji razvijena bubrežna insuficijencija (kod kojih je jačina glomerulske filtracije manja od 20 ml/min) preventivna hemodijaliza može sprečiti razvoj kontrastne nefropatije (5, 10, 15).

Antibiotici na bazi aminoglikozida (streptomycin, gentamicin, amikacin, neomicin) ispoljavaju nefrotoksičnost u 10–15% pacijenata kod kojih se primenjuju. Uzevši u obzir da je za nefrotoksičnost aminoglikozida ključna visoka doza u cirkulaciji, preporuka je da se ako već postoji potreba za njihovom upotrebom primenjuju u jednoj dnevnoj dozi kako bi se izbeglo da više puta dnevno visoka doza leka ispolji svoj nefrotoksični efekat (10, 15).

Primena amfotericina B ispoljava nefrotoksičnost kod 1/3 pacijenata i rizik od nastanka akutnog oštećenja bubrega raste progresivno sa kumulativnom dozom. Pokazano je da lipidne forme leka imaju manju nefrotoksičnost u odnosu na standardnu formulu, ali razvoj drugih antimikotika je ovaj lek gurnuo u drugi plan (10, 15).

Lekovi iz grupa ACE inhibitora i AR blokatora utiču na autoregulaciju protoka krvi kroz bubrege i na glomerularnu filtraciju i mogu da indukuju akutnu bubrežnu hemodinamsku disfunkciju. Lek iz grupa ACE inhibitora i AR blokatora treba obustaviti ako se serumski kreatinin poveća za više od 30% od osnovne vrednosti.

Pacijenti koji su u hroničnoj terapiji koristili ACE inhibitore posle operacija imaju povećani rizik od razvoja akutnog oštećenja bubrega najverovatnije zbog intraoperativnih hipotenzivnih epizoda ili postoperativne hipovolemije. Lekovi iz ove dve grupe često dovode do akutnog oštećenja bubrega u prisustvu dekompenzovane srčane insuficijencije u okviru kardio-renalnog sindroma (10, 16).

Lekovi koji pripadaju NSAIL utiču na glomerularnu filtraciju preko akutne inhibicije ciklo-oksigenaze (tip 1 ili 2) u određenim kliničkim situacijama (aterosklerotska kardiovaskularna bolest kod pacijenata starijih od 60 godina, već postojeća hronična bubrežna insuficijencija, u situacijama bubrežne hipoperfuzije kao što su hiponatremija, upotreba diuretika, hipotenzija, ciroza jetre, nefrotički sindrom i kongestivna srčana insuficijencija a imaju i sinergistički efekat sa drugim potencijalno nefrotoksičnim lekovima. S druge strane ima malo dokaza da NSAIL utiču na bubrežnu funkciju kod inače zdravih osoba (10).

ULOGA FARMAKOLOŠKIH PREPARATA U PREVENCIJI AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA

Osim opisanih nefarmakoloških mera postoji određeni spektar lekova koji se mogu koristiti (ili čije se korišćenje razmatra) u prevenciji akutnog oštećenja bubrega. Budući da je anurija lošiji prognostički znak za akutno oštećenje bubrega od oligurije pretpostavka je da korišćenje diuretika Henleove petlje može doneti korist. Istraživanja, međutim, nisu potvrdila tu pretpostavku tako da se ne preporučuje rutinska primena diuretika Henleove petlje u prevenciji (ali ni u početnom stadijumu akutnog oštećenja bubrega) iako oni imaju svoje mesto u slučaju viška tečnosti u organizmu. Takođe, situacija u kojoj pacijent ipak ima određenu diurezu daje veći manevarski prostor za gore opisanu terapiju infuzionim rastvorima. Pri korišćenju treba voditi računa o toksičnim efektima (tinitus, vertigo), a ako se primenjuju u kombinaciji sa aminoglikozidima povećava se rizik od ototoksičnosti (11, 13, 15).

Manitol ima diuretski efekat i povećava cirkulatorni protok kroz bubrege, ali je upotrebljiv samo u određenim konkretnim situacijama: kod rabdomiolize, u okviru perioperativne bubrežne protekcije (posebno u kardiovaskularnoj hirurgiji) i kod transplantacije bubrega. Kada je reč o rutinskoj upotrebi tu se pokazao kao manje efikasan od slanog fiziološkog rastvora i zato ga ne treba koristiti osim u pomenutim indikacijama (11, 15).

Dopamin je lek koji u zavisnosti od doze ima renalno vazodilatatorno, inotropno i sistemsko vazokonstriktorno dejstvo. Ideja da u malim, renalno vazodilatatornim dozama dopamin može da ima ulogu u prevenciji akutnog

oštećenja bubrega nije dokazana tako da se ne preporučuje korišćenje radi poboljšanja cirkulatornog renalnog protoka. Kod sistemske hipotenzije dopamin ima svoju ulogu kao sistemski vazokonstriktor, ali tek pošto je odrađena adekvatna hidratacija pacijenta uzevši u obzir da dopamin može da ispolji svoja sistemska neželjena dejstva (tahikardija, ishemija miokarda) čak i u malim dozama. U slučaju sistemske hipotenzije i hipotenzivnog šoka indikovana je i upotreba norepinefrina, dok se dobutamin koristi kao inotropni agens (5, 11, 13, 15).

Fenoldopam je visoko selektivni agonista dopamin-1 receptora i dokazano povećava perfuziju bubrega i snižava serumski kreatinin ali nije dokazano da ima efekta u prevenciji akutnog oštećenja bubrega kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege, kao ni u prevenciji kontrastne nefropatije. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i klirenskom kreatinina manjim od 60 ml/min takođe nije dokazan pozitivan efekat. Ipak pokazano je da fenoldopam ima efekta u perioperativnoj primeni kod pacijenata u kardiovaskularnoj hirurgiji tako da je primena u ovom slučaju opravdana. Takođe, jedna studija je pokazala da dugotrajna upotreba fenoldopama (10 dana u proseku) dovodi do redukcije akutnog oštećenja bubrega kod pacijenata u intenzivnoj nezi ali će za konačni zaključak ipak biti neophodna dodatna istraživanja pogotovo ako se uzme u obzir da fenoldopam svojim hipotenzivnim dejstvom može potencirati akutno oštećenje bubrega (11, 13, 15).

Natriuretski peptidi, koji su prirodni hormoni koji se izlučuju u srce prilikom volumenskog opterećenja, imaju sistemski i renalni vazodilatatorni efekat, natriuretsko, diuretsko i miorelaksantno dejstvo na glatke mišice i smanjuju potrebu za kiseonikom u određenim segmentima nefrona. Prva istraživanja pak nisu pokazala da su efikasni u prevenciji akutnog oštećenja bubrega tako da ih ne treba koristiti, ali će svakako uslediti njihova evaluacija jer je jedno manje istraživanje pokazalo da ipak imaju efekta kod kardiohirurških pacijenata tako što su smanjili potrebu za dijalizom pa će se verovatno raditi dodatna istraživanja (11, 15).

Teofilin je kao antagonist adenozičkih receptora (adenozin je sistemski vazodilatator i renalni vazokonstriktor) ispitivan u prevenciji kontrastne nefropatije. Iako je pokazao efekat u manjem porastu serumskog kreatinina i dalje je nejasno da li ima značajnijeg efekta u prevenciji akutnog oštećenja bubrega tako da se očekuju dalja istraživanja (11, 15).

N-acetilcistein se pokazao efikasnim u prevenciji kontrastne nefropatije i preporuka je da se koristi kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj akutnog oštećenja bubrega, ali se ne preporučuje da se koristi kao zamenska terapija za terapiju infuzionim rastvorima, već ih je neophodno koristiti isključivo kombinovano. N-acetilcistein je ispitivan i kod pacijenata koji su

podvrgnuti kardiohirurškim intervencijama, ali tu nije dokazana njegova efikasnost u prevenciji akutnog oštećenja bubrega (11, 15).

U prevenciji kontrastne nefropatije ispitivani su i statini i askorbinska kiselina (vitamin C), ali za sada nema dovoljno dokaza da bi ovi lekovi bili upotrebljavani u prevenciji akutnog oštećenja bubrega osim što statine ne treba isključivati pre aplikacije kontrasta kod pacijenata koji ih inače koriste u hroničnoj terapiji (11).

Dijaliza u prevenciji akutnog oštećenja bubrega

Iako dijaliza može da odstrani kontrast iz cirkulacije istraživanja nisu dokazala efekat profilaktičke hemofiltracije s ciljem prevencije kontrastne nefropatije tako da se ne preporučuje njena rutinska upotreba (11, 15).

ZAKLJUČAK

Na polju prevencije, posebno u okviru farmakoloških mera, i dalje postoji prostor za nova istraživanja i studije, ali i postojeći dokazani spektar preventivnih mera može da smanji incidencu akutnog oštećenja bubrega i posledični mortalitet.

LITERATURA

1. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. Multi-Centre Evaluation Of The RIFLE Criteria For Early Acute Kidney Injury In Critically Ill Patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203–10.
2. Webb S, Dobb G. ARF, ATN or AKI? It's now acute kidney injury. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 843–4.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
4. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, and for the ANZICS Database Management Committee. A Comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569–74.
5. Petrović D. Akutno oštećenje bubrega – etiologija, dijagnostika i lečenje. *Medicinska istraživanja* 2011; 45: 7–13.
6. Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J*. 2006; 82: 106–16.
7. Nikolić A, Petrović M, Đurđević P, Veselinović M, Petrović D. Pulmo-renalni sindrom: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Medicinski časopis* 2011; 45: 36–41.
8. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000; 26: 915–21.
9. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk Factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 533–6.
10. Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review. Part 1: Volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI. *Clin Kidney J* 2008; 1: 392–402.
11. Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review. Part 2: Drugs in the prevention of acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2009; 2: 1–10.
12. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–56.
13. Joannidis M, Druml W, Forni LG et al.; Critical Care Nephrology Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine. 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* 2010; 36: 392–411.
14. Jovičić U, Petrović N, Jovanović D, Milovanović DR. Inkompatibilnost lekova. *PONS Med Čas* 2012; 9: 27–32.
15. Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest* 2007; 131: 300–8.
16. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojmirović B. Kardio-renalni sindrom – definicija, klasifikacija i osnovni principi lečenja. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11: 67–71.