

## ภาวะไตวายเฉียบพลันและการบำบัดทดแทนไต (Acute kidney injury and renal support)

พญ. วิภา ธนาชาติเวช

ภาควิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน  
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury, AKI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญภาวะหนึ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก เนื่องจากเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายเพิ่มขึ้น จากการศึกษาที่ผ่านมาโดยใช้ Risk-Injury-Failure-Loss of Kidney Function-End-stage Kidney Disease (RIFLE) criteria พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ประมาณ 19.3% หากจำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตาม RIFLE criteria พบว่า ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม risk (RIFLE-R) injury (RIFLE-I) และ failure (RIFLE-F) จะมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นตามลำดับ (8%, 21.4% และ 32.5%) ส่วนความต้องการบำบัดทดแทนไต (Renal Replacement Therapy, RRT) ก็เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันเช่นเดียวกัน (RIFLE-R = 1.1%, RIFLE-I = 7.1% และ RIFLE-F = 55%) [1] ประมาณ 64% ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้นจะเป็น dialysis dependent และผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราการตายหลังจากที่ผ่าตัดแล้ว ประมาณ 1 ปีสูงถึง 90% [2]

### คำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลันหมายถึง ภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือสัปดาห์ ทำให้เกิดการสะสมของ nitrogenous waste products ได้แก่ urea และ creatinine (Cr) ฯลฯ [3] ในปัจจุบันได้มีการนำเกณฑ์ RIFLE ซึ่งเป็นเกณฑ์ใหม่มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว และเป็นมาตรฐานเดียวกัน พร้อมทั้งสามารถบ่งชี้อัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง (ตารางที่ 1) แต่วิธีการนี้ค่อนข้างยุ่งยาก และต้องทราบค่า baseline Cr ด้วย ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่นั้นคือ Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria เพื่อให้วินิจฉัยได้ง่ายขึ้น (ตารางที่ 2) เกณฑ์การวินิจฉัย AKIN นี้สามารถวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันได้ โดยใช้ค่า serum Cr 2 ค่าห่างกันในระยะเวลาไม่เกิน 48 ชั่วโมง

### ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้ RIFLE criteria [4,5]

Class	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	Serum Cr x 1.5 or GFR decrease >25%	< 0.5 ml/kg/hour x 6 hours
Injury	Serum Cr x 2 or GFR decrease >50%	< 0.5 ml/kg/hour x 12 hours
Failure	Serum Cr x 3, GFR decrease >75% or serum Cr $\geq$ 4 mg/dl with an acute rise > 0.5 mg/dl	< 0.3 ml/kg/hour x 24 hours or anuria x 12 hours
Loss	Complete loss of kidney function > 4 weeks	
ESKD	Complete loss of kidney function > 3 months	

**ตารางที่ 2** เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้ AKIN criteria [4,5]

Stage	Serum Cr criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum Cr $\geq$ 0.3 mg/dl or increase to $\geq$ 150% to 200% (1.5-fold to 2-fold) from baseline	$<$ 0.5 ml/kg/hour $>$ 6 hours
2	Increase in serum Cr $>$ 200% to 300% ( $>$ 2-fold to 3-fold) from baseline	$<$ 0.5 ml/kg/hour $>$ 12 hours
3	Increase in serum Cr $>$ 300% ( $>$ 3-fold) from baseline or serum Cr $\geq$ 4 mg/dl with an acute increase of at least 0.5 mg/dl	$<$ 0.3 ml/kg/hour for 24 hours or anuria for 12 hours

ถ้าหากผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. เมื่อเทียบกับค่าแรก หรือมีค่า serum Cr เพิ่มขึ้น 1.5 - 2 เท่าของค่าแรก หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นระยะเวลาานานกว่า 6 ชั่วโมง ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 1 (stage 1) ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE-R

ส่วนภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 2 (stage 2) นั้นหมายถึง ผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 - 3 เท่าเมื่อเทียบกับค่าแรก หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นระยะเวลาานานกว่า 12 ชั่วโมง ภาวะนี้เทียบเท่ากับ RIFLE-I

ถ้าผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าเมื่อเทียบกับค่าแรก หรือผู้ป่วยมีค่า baseline serum Cr มากกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./ดล. หลังจากนั้นค่า serum Cr เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงซึ่งเหลือน้อยกว่า 0.3 มล./กก./ชม. เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง หรือไม่มีปัสสาวะ (anuria) ออกเลยเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 3 (stage 3) ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE-F ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น ถือว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 3 (stage 3) เช่นเดียวกัน

ส่วนเกณฑ์ที่เหลือของ RIFLE criteria นั้นคือ Loss of Kidney Function (RIFLE-L) และ End-stage Kidney Disease (RIFLE-E) ได้ถูกตัดออกไปจาก AKIN criteria [4]

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ RIFLE criteria และ AKIN criteria ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตนั้น พบว่าทั้ง 2 เกณฑ์มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ไม่ต่างกัน [4,5]

**กลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน**

กลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้น มีกลไกหลักอยู่ 4 ประเภทนั่นคือ ischemic kidney injury, toxic nephropathy, inflammation และ oxidative stress นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งกลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามระยะเวลาการผ่าตัดได้เป็น 3 ระยะ นั่นคือ ระยะก่อนผ่าตัด (pre-operative period) ระยะผ่าตัด (intra-operative period) และระยะหลังผ่าตัด (post-operative period) แต่ละระยะมีกลไกที่เกี่ยวข้องของหลายกลไก แต่ละกลไกอาจมีสาเหตุมาจากหลายสาเหตุ และแต่ละสาเหตุอาจเกิดจากกลไกหลายกลไกที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (ตารางที่ 3) ดังนี้

ตารางที่ 3 กลไกและสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน

ระยะก่อนผ่าตัด	ระยะผ่าตัด	ระยะหลังผ่าตัด
<i>Ischemic kidney injury:</i>	<i>Ischemic kidney injury:</i>	<i>Ischemic kidney injury:</i>
Renal artery embolism	Embotic events	Low cardiac output (ตารางที่ 4)
Low cardiac output	Hypotension	
Neurohormonal activation	Decrease of MAP	
	Neurohormonal activation	
	Hemodilution	
<i>Inflammation:</i>	<i>Inflammation:</i>	<i>Inflammation:</i>
Atherosclerotic heart disease	CPB-induced inflammation	Infection
Congestive heart failure		
Infection		
<i>Oxidative stress:</i>	<i>Oxidative stress:</i>	<i>Oxidative stress:</i>
-	Ischemic reperfusion injury	Ischemic reperfusion injury
<i>Nephrotoxins:</i>	<i>Nephrotoxins:</i>	<i>Nephrotoxins:</i>
Contrast media	Free hemoglobin	Myoglobin
NSAIDs		Contrast media
Antibiotics		NSAIDs
		Antibiotics

ระยะก่อนผ่าตัด (Pre-operative period)

ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้น ส่วนใหญ่จะมีปัจจัยที่ทำให้ไตมีความสามารถในการทำงานลดลงมากกว่าคนปกติ ปัจจัยเหล่านี้ได้แก่ สูงอายุ (advance age) โรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease) ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคตับ (heptorenal syndrome) หรือ โรคหัวใจ (cardiorenal syndrome) ฯลฯ [6,7] นอกจากนี้ยังมีภาวะบางภาวะที่อาจเกิดขึ้นพร้อมๆ กันก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดที่ทำให้การทำงานของไตบกพร่องเพิ่มมากขึ้น ภาวะเหล่านี้ ได้แก่

1. ภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง (renal hypoperfusion)

ภาวะนี้ทำให้เกิด ischemic kidney injury ซึ่งทำให้เกิด endothelial cell dysfunction เป็นผลให้มีการสร้าง nitric oxide ลดลง และสร้าง endothelin เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด renal vasoconstriction เป็นผลให้ขาดเลือดไปเลี้ยงไต และทำให้เกิด tubular damage ในที่สุด หากภาวะการขาดเลือดไปเลี้ยงไตนั้นไม่รุนแรง อาจทำให้เกิด cytoskeleton disruption เท่านั้น แต่ถ้าหากการขาดเลือดไปเลี้ยงไตนั้นเกิดขึ้นอย่างรุนแรงอาจทำให้เกิด apoptotic cell death ได้ ทั้งภาวะการเกิด renal vasoconstriction และ tubular damage นี้ทำให้ glomerular filtration rate (GFR) ลดลง [3,8]

ภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง (renal hypoperfusion) นี้ อาจมีสาเหตุมาจากการอุดตันของเส้นเลือดที่ไต ที่พบบ่อยได้แก่ renal artery embolism หรืออาจเกิดจากภาวะที่ทำให้ cardiac output (CO) ลดลง เช่น ภาวะ

cardiogenic shock หรือภาวะ non-cardiogenic hypotension ซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยขาดน้ำ (hypovolemia) หรือ อาจได้รับยาในกลุ่ม vasodilators ในปริมาณมากเกินไป เป็นต้น [9] นอกจากนี้การที่มี neurohormonal activation ซึ่งส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) จากการทำ CO ลดลง เป็นผลให้ระบบ sympathetic nervous system และ rennin-angiotensin-aldosterone system ถูกกระตุ้น ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal vasoconstriction) เป็นผลให้ไตเกิดภาวะขาดเลือดเพิ่มมากขึ้น [10]

## 2. ภาวะการทำงานของไตบกพร่องจาก nephrotoxins

ภาวะนี้สามารถทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ดังนี้

- 2.1. การที่ผู้ป่วยได้รับยาหรือสารที่ทำให้เกิด idiosyncratic immune response ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam ยาแก้ปวดกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) ฯลฯ ยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตแบบ interstitial nephritis ได้ [11]
- 2.2. การที่ผู้ป่วยได้รับยาหรือสารที่ทำให้เกิด direct tubular toxicity ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside และ amphotericin ฯลฯ ยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตแบบ tubular necrosis ได้ [11]
- 2.3. การที่ผู้ป่วยได้รับยาหรือสารที่มีผลต่อ glomerular hemodynamics จะทำให้ GFR ลดลง ยาในกลุ่มนี้แบ่งได้เป็น 2 ประเภท ดังนี้ [10-12]
  - 2.3.1. ยาหรือสารที่ทำให้เกิด renal vasoconstriction ได้แก่ สารทึบแสง (contrast media) ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ยาควบคุมภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors ฯลฯ
  - 2.3.2. ยาหรือสารที่ทำให้เกิด renal vasodilatation โดยเฉพาะในส่วนของ efferent arterioles ได้แก่ ยาลดความดันโลหิตสูงกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) และ angiotensin receptor blockers (ARB) การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยาในกลุ่มนี้ มักเกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดที่ไตตีบทั้ง 2 ข้าง (bilateral renal artery stenosis)

## 3. ภาวะการอักเสบ (Inflammation)

ภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) หรือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในร่างกาย จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับ cytokines และ chemokines เพิ่มขึ้น ได้แก่ Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Platelet activating factor (PAF), Endothelin-1 (ET-1), Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), Leukotrienes (LTs), interleukin-1 (IL-1) และ interleukin-6 (IL-6) ฯลฯ เป็นผลให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดที่ไต (renal vasoconstriction), cellular dysfunction และ apoptosis necrosis ตามลำดับ [13-15] นอกจากนี้ภาวะการติดเชื้อยังสามารถกระตุ้น complement system ผ่านทาง alternative pathway เป็นผลทำให้เกิด cytolysis ได้ [16]

### ระยะผ่าตัด (Intra-operative period)

ระยะที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกเป็นระยะที่สำคัญ ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุที่แตกต่างจากระยะก่อนผ่าตัด (pre-operative period) ดังนี้

1. ภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง (renal hypoperfusion) ภาวะนี้อาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่

- 1.1 การอุดตันของเส้นเลือดที่ไต เช่น การเกิด atheroembolism จากการทำหัตถการในส่วน aorta และ left atrium หรือ left ventricle และการเกิด air embolism ระหว่างการผ่าตัด เป็นต้น นอกจากนี้การเกิด aortic และ arterial dissection หรือ การทำ aortic cross-clamping สามารถทำให้เกิดภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไตได้เช่นกัน [9]
- 1.2 ภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ภาวะนี้อาจเกิดจากยาที่ใช้ในการดมยา ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatation) หรือ อาจเกิดภายหลังที่ผู้ป่วยได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจ ทำให้แรงดันในช่องปอดเพิ่มขึ้นจากการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilatation) การที่มีแรงดันในช่องปอดเพิ่มขึ้นนี้ จะทำให้ venous return ลดลงเป็นผลให้ CO ลดลงและเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ตามลำดับ นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตต่ำอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น การสูญเสียเลือดระหว่างผ่าตัด การได้รับสารน้ำไม่เพียงพอ เป็นต้น [9]
- 1.3 ระดับ Mean arterial pressure (MAP) ไม่เหมาะสมในระหว่างที่ใช้เครื่อง cardiopulmonary bypass (CPB) pump ในภาวะปกติถ้าหากเลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ ไตจะมีระบบ autoregulation ทำให้มีการขยายตัวของ afferent arterioles และมีการหดตัวของ efferent arterioles เพื่อให้ GFR อยู่ในเกณฑ์ปกติ ถ้าหาก MAP ต่ำกว่า 70 มม.ปรอท ไตจะไม่สามารถควบคุมระบบ autoregulation ที่จะทำให้ GFR กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ เป็นผลให้ไตมีความสามารถในการทำงานลดลง [10]

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงมาเป็นเวลานาน หรือผู้ป่วยมีภาวะไตวายเรื้อรัง ระบบ autoregulation ของไตจะทำงานได้เป็นปกติ เมื่อ MAP มีค่าสูงกว่า 70 มม.ปรอท เพื่อให้ GFR อยู่ในเกณฑ์ปกติ [8] ถ้าหากผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการทำ CPB พร้อมทั้งควบคุมให้ MAP ในระหว่างผ่าตัดมีค่าอยู่ที่ระดับ 70 มม.ปรอท อาจทำให้ GFR ลดลงได้ จากการศึกษายของ Urzua และคณะฯ ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CPB ทั้งหมด 21 ราย ซึ่งมีค่า creatinine clearance (CrCl) มากกว่า 70 มล./นาที่ พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย MAP มากกว่า 70 มม.ปรอท (จำนวน 14 ราย) จะมีค่า CrCl ในระหว่างการผ่าตัดสูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย MAP ระหว่าง 50-60 มม.ปรอท (จำนวน 7 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่า CrCl หลังการผ่าตัดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [17] นอกจากนี้จากการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ของ Fisher และคณะฯ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CPB และมีการทำงานของไตปกติ (creatinine น้อยกว่า 1 มก./ดล.) ก่อนทำการผ่าตัด อาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการผ่าตัดได้ในกรณีที่ MAP ระหว่างการผ่าตัดมีค่าต่ำกว่า 60 มม.ปรอท เป็นระยะเวลาานานกว่า 60 นาที [18]

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับ MAP ที่เหมาะสมที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบ autoregulation ผู้ป่วยเหล่านี้ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมาเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง ฯลฯ [8]

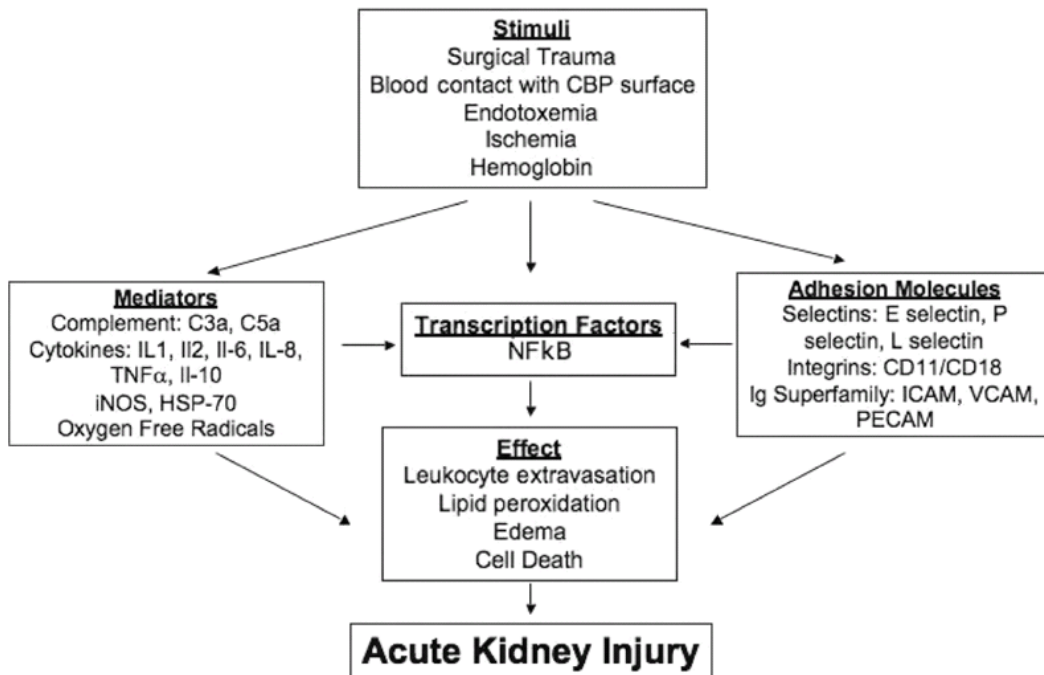
- 1.4 การเกิด Neurohormonal activation ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CPB จะมีระดับ catecholamine (epinephrine และ norepinephrine) และ renin เพิ่มขึ้นในระหว่างการผ่าตัด เป็นผลให้ renal blood flow ลดลง เนื่องจากเส้นเลือดที่ไตมีการหดตัว (renal vasoconstriction) [9]
- 1.5 ภาวะ hemodilution เมื่อผู้ป่วยเกิดสภาวะ hypoperfusion และ hypothermia ในระหว่างการผ่าตัด CPB การทำ hemodilution นั้นมีส่วนช่วยให้ blood viscosity ลดลง ทำให้เลือดมีการไหลเวียนดีขึ้น [19] จากการศึกษาพบว่าในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการทำ CPB ซึ่งมีระดับความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) ต่ำกว่า 20% อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้หลังการผ่าตัด ทั้งนี้เนื่องจากความสามารถในการนำ oxygen ไปที่ไตน้อยลง ทำให้เกิด ischemic injury ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) หรือ การศึกษาโดยสังเกตแบบไปข้างหน้า (prospective observational study) เท่านั้น [20,21] ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ก่อนจึงจะสรุปผลการศึกษานี้ได้

## 2. ภาวะการทำงานของไตบกพร่องจาก nephrotoxins

ภาวะนี้อาจเกิดจาก endogenous toxin เช่น free hemoglobin เป็นต้น จากการศึกษาของ Loef และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด CPB จะมีระดับ free hemoglobin เพิ่มขึ้นประมาณ 10 เท่าของระดับในคนปกติหลังการผ่าตัด ปริมาณ free hemoglobin นี้จะเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาของการทำ CPB [22] นอกจากนี้ยังพบอีกว่าระยะเวลาของการทำ CPB นั้นมีผลต่อการทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [18] ดังนั้นอาจเป็นไปได้ที่ภาวะ pigment nephropathy อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันภายหลังการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก การเกิดภาวะ hemolysis ระหว่างการผ่าตัด CPB นั้นอาจเกิดจาก shear stress บนผิวของเม็ดเลือดแดงที่สัมผัสกับพื้นผิวของเครื่อง CPB pump ที่มีความเร็วและแรงดันสูง ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) [9] ในสภาวะที่ร่างกายมีความเป็นกรด hemoglobin จะเปลี่ยนเป็น met-hemoglobin หลังจากนั้น met-hemoglobin จะจับตัวกันที่บริเวณ distal tubule เป็นผลให้เกิดการอุดตันของท่อไตในที่สุด [23] นอกจากนี้ยาที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัดซึ่งมีฤทธิ์เป็น anti-fibrinolytic agents เช่น aprotinin, tranexamic acid และ protamine พบว่ายาเหล่านี้ไม่มีผลเสียต่อการทำงานของไต [24-26]

## 3. ภาวะการอักเสบ (inflammation)

ภาวะการอักเสบที่เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัด อาจเกิดขึ้นในกระบวนการผ่าตัด หรืออาจเกิดจากการที่เลือดสัมผัสกับเครื่อง CPB pump ทำให้ร่างกายรับรู้ว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง mediators ต่างๆ (รูปที่ 1) และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในที่สุด [19]



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะอักเสบ (inflammation) ใน CPB [19]

จากการศึกษาในระยะเวลามากกว่า 20 ปี พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้นมีความสัมพันธ์กับภาวะการอักเสบ (inflammation) ที่เกิดขึ้นในร่างกายของผู้ป่วย [27,28] แต่ภาวะการอักเสบ (inflammation) นั้นจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหรือไม่ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาของ Rinder และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากการผ่าตัด CPB นั้น จะมีปริมาณ neutrophil และ neutrophil CD11b ซึ่งเป็น neutrophil adhesion receptor เพิ่มขึ้นสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [29] สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการทำ leukocyte depletion ก่อนทำการผ่าตัด CPB นั้น พบว่า markers ของ tubular และ glomerular injury จะลดต่ำลง [30]

#### 4. ภาวะ oxidative stress

จากการศึกษาพบว่าในระหว่างการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CPB จะมี lipid peroxidation เพิ่มขึ้น และมี antioxidant ในเลือดลดลง [31] ดังนั้นภาวะ oxidative stress อาจเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปผลได้

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดอาจเกิด reperfusion injury ได้หลังจากที่ได้รับการผ่าตัด CPB การที่เกิด reperfusion นี้จะทำให้ร่างกายสร้าง oxygen-derived free radicals ที่เกิดจากการปลดปล่อยของ iron ที่อยู่ใน free hemoglobin เมื่อ iron เหล่านี้ผ่านขบวนการ Haber-Weiss reaction ผลที่ได้จะมี hydroxyl radical เกิดขึ้น ซึ่งต่อมากจะทำให้เกิด lipid peroxidation ขึ้น ขบวนการนี้เรียกว่า oxidative stress ขบวนการนี้สามารถทำให้เกิด cell injury ได้ [32] นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด oxidative injury ที่ไต

เนื่องจากมีระดับ peroxynitrite เพิ่มขึ้น และ peroxynitrite ที่เพิ่มขึ้นนี้มีผลทำให้เกิด cell injury ได้เช่นเดียวกัน [33]

*ระยะหลังผ่าตัด (Post-operative period)*

ปัญหาที่สำคัญของผู้ป่วยในระยะหลังการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้นมักเกิดจากสาเหตุต่างๆ ที่ทำให้ CO ลดลง (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** สาเหตุของ cardiac output ลดลงหลังการผ่าตัด [7]

<p><b>Inadequate preload</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume deficit</li> <li>- Excessive positive end-expiratory pressure</li> </ul>	<p><b>Myocardial depression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uncorrected mechanical lesions               <ul style="list-style-type: none"> <li>Incomplete coronary revascularization</li> <li>Valvular stenosis or insufficiency</li> <li>Mechanical valve malfunction</li> </ul> </li> <li>- Functional depression (lasts ~ 24 h)</li> <li>- Coronary spasm</li> <li>- Inadequate myocardial protection intraoperatively               <ul style="list-style-type: none"> <li>Myocardial edema</li> <li>Myocardial ischemia</li> <li>Myocardial necrosis-infarct</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Increased afterload</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasoconstriction from endogenous catecholamines (sympathetic stimulation)               <ul style="list-style-type: none"> <li>Painful stimuli</li> <li>Nonpulsatile flow during CPB</li> <li>Hypothermia</li> <li>Preexisting hypertension</li> </ul> </li> <li>- Vasoconstriction from exogenous catecholamines (sympathetic stimulation)</li> <li>- Aortic stenosis</li> <li>- Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis</li> </ul>	<p><b>Pharmacologic depression</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anesthetic agents</li> <li>- Quinidine</li> <li>- Procainamide</li> <li>- Lidocaine</li> <li>- Beta-blockers</li> <li>- Calcium channel blockers</li> </ul>
<p><b>Metabolic derangement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypocalcemia</li> <li>- Hypomagnesemia</li> <li>- Hypoxia</li> <li>- Acidosis</li> </ul>	<p><b>Arrhythmias</b></p>
<p><b>Septicemia</b></p>	<p><b>Tamponade</b></p>



การลดลงของ CO นี้้อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การทำงานของร่างกายในระบบต่างๆล้มเหลว ได้แก่ ระบบประสาท ระบบทางเดินหายใจ ระบบไต และระบบทางเดินอาหาร [7] ดังนั้นการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการผ่าตัดอาจเกิดจากภาวะต่างๆ ดังนี้

1. ภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง (renal hypoperfusion)

ภาวะนี้มักเกิดจากการที่ CO ลดลงจากสาเหตุต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 4 นอกจากนี้ระยะหลังผ่าตัดระบบ neurohormonal system ยังคงถูกกระตุ้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะการขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไตเพิ่มขึ้น [9]

2. ภาวะการทำงานของไตบกพร่องจาก nephrotoxins

ภาวะนี้มักเกิดจากยาที่ผู้ป่วยได้รับหลังการผ่าตัด เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside สารทึบแสง (contrast media) เป็นต้น ยาเหล่านี้้อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ตามกลไกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ส่วน endogenous toxin ที่อาจเกิดขึ้นหลังการผ่าตัด ได้แก่ myoglobin จากภาวะ rhabdomyolysis [34,35] ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้หลังการผ่าตัดโดยผ่านทางกลไกที่คล้ายคลึงกับกลไกของภาวะ hemolysis ที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ทั้งนี้เนื่องจาก hemoglobin และ myoglobin มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกัน นั่นคือ hemoglobin ประกอบด้วย heme protein 4 ตัว ซึ่งมี iron ( $Fe^{2+}$ ) อยู่ในส่วนกลางของโปรตีนแต่ละตัว ส่วน myoglobin ประกอบด้วย heme protein เพียง 1 ตัว ดังนั้นจึงมี iron ( $Fe^{2+}$ ) เพียง 1 ตัวเท่านั้น [23]

3. ภาวะการอักเสบ (Inflammation)

ภาวะนี้ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อหลังผ่าตัด ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง cytokines และ chemokines ต่างๆ เป็นผลให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดที่ไต (renal vasoconstriction) [13] นอกจากนี้ภาวะการติดเชื้อยังทำให้เกิด cytolysis โดยผ่านทาง complement system ได้ [16]

4. ภาวะ oxidative stress

ภาวะนี้เกิดจาก ischemic reperfusion injury ที่อาจเกิดขึ้นที่ไตหรือที่อวัยวะอื่นๆ ซึ่งมีผลให้เกิด cell injury ที่ไต [9] นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ยังทำให้เกิดภาวะ oxidative injury ได้เช่นเดียวกัน [33]

### การป้องกันและรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยหลังจากได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้น จะมีอัตราการตายเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น dialysis dependent หลังจากเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ดังนั้นสิ่งสำคัญที่สุดประการหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก คือการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ทั้งนี้เพื่อลดอัตราการตายในผู้ป่วยเหล่านี้

จากกลไกหลัก 4 กลไกของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้น ประกอบด้วย ischemic kidney injury, inflammation, oxidative stress และ nephrotoxins ดังนั้นเพื่อเป็นการ

ป้องกันหรือรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน อาจกระทำได้โดยการเพิ่ม renal blood flow (RBF) หรือลดการหดตัวของเส้นเลือดที่ไต (renal vasoconstriction) นอกจากนี้การป้องกันหรือยับยั้งการเกิดภาวะ inflammation และ oxidative stress หรือการหลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อไต ก็เป็นส่วนหนึ่งในการป้องกันและรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยเช่นกัน

การป้องกันและรักษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทดังนี้

### 1. Pharmacological interventions

เป็นการป้องกันและรักษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยการใช้ยา ซึ่งสามารถแบ่งยาได้เป็น 3 กลุ่ม นั่นคือ กลุ่มยาที่ใช้เพื่อเพิ่ม RBF กลุ่มยาที่ใช้เพื่อลดภาวะ inflammation และกลุ่มยาที่ใช้เพื่อลดภาวะ oxidative stress

ยาในกลุ่มที่ใช้เพื่อเพิ่ม RBF ได้แก่ dopamine [36-39], fenoldopam [40-43], natriuretic peptides (ANP, BNP) [44-48] และ diltiazem [49] สำหรับการให้ยา furosemide [50,51] หรือ mannitol [52-54] นั้น มีจุดมุ่งหมายเพื่อให้มีปริมาณปัสสาวะออกเพิ่มมากขึ้น พร้อมทั้งช่วยลดการเกิด tubular obstruction ส่วนการใช้ยา dexamethazone [55] เพื่อลดภาวะ inflammation หรือการใช้ยา N-acetylcysteine (NAC) [42,56] เพื่อลดภาวะ oxidative stress นั้น พบว่ายังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนได้ว่ายาในกลุ่มเหล่านี้สามารถใช้เป็นยาป้องกันหรือรักษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการผ่าตัดได้ ส่วนยา furosemide ที่ให้ในรูปแบบ continuous infusion หรือ dopamine ที่ให้เพื่อการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้ทำให้การทำงานของไตลดลงมากขึ้น [46,51]

### 2. Non-pharmacological interventions

เป็นการป้องกันและรักษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยไม่เกี่ยวข้องกับยา ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่

ประเภทที่ 1 การเพิ่ม RBF โดยวิธี preoperative hydration จากการศึกษาพบว่าวิธีนี้สามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ [57] แต่อย่างไรก็ตามการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยควรให้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกที่มีภาวะ positive fluid balance เกิดขึ้นในระหว่างการผ่าตัด อาจจะมีอัตราการตายเพิ่มมากขึ้น [58,59] ดังนั้นจึงควรใช้วิธีของ goal-directed therapy เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการให้สารน้ำ [60,61] ส่วนการใช้ pulsatile CPB flow [62,63] หรือการใช้ 'no-touch' technique สำหรับ aortic manipulation [64] หรือการที่ความเข้มข้นเลือด (hematocrit) มากกว่า 20% ระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในเครื่อง CPB pump [20,21] นั้น ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะยืนยันได้ว่าวิธีการเหล่านี้สามารถป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้

ประเภทที่ 2 การลดภาวะ inflammation โดยใช้ on- หรือ off-pump surgery พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นไม่ต่างกัน [65,66] แต่การใช้ off-pump surgery อาจทำให้มี MAP ต่ำกว่าการใช้ on-pump surgery ซึ่งอาจเป็นผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นได้ [22]

ประเภทที่ 3 การลดภาวะ oxidative stress โดยการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติหลังการผ่าตัด พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและลดการบำบัดทดแทนไตได้มากถึง 40% [

67,68] แต่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติระหว่างการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้น พบว่ายังไม่สามารถป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการผ่าตัดได้ [69]

ประเภทที่ 4 การหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือสารที่มีผลต่อไต ได้แก่ ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs สารทึบแสง (contrast media) ฯลฯ จะสามารถป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการผ่าตัดได้ นอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดความดันโลหิตสูงในกลุ่ม ACEI โดยเฉพาะอย่างยิ่งยา ARB เป็นระยะเวลามากกว่า 5 วันก่อนได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก มักจะมีภาวะความดันโลหิตต่ำและต้องใช้อย่างยากลุ่ม vasopressor ในระหว่างการผ่าตัดและหลังการผ่าตัดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเหล่านี้ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ [70,71] แต่การหยุดยาเหล่านี้ก่อนการผ่าตัด 1 วัน จะช่วยลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในระหว่างการผ่าตัดและหลังการผ่าตัดได้ [72] หลังจากนั้นสามารถเริ่มยาเหล่านี้ได้อีกในวันที่ 2 หลังการผ่าตัด โดยที่ผู้ป่วยจะต้องหยุดใช้เครื่อง IABP หรือหยุดการใช้ยา vasopressor แล้ว ข้อดีของการใช้ยากลุ่ม ACEI นี้ คือช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้นภายหลังการผ่าตัด นอกเหนือจากประโยชน์ต่อหัวใจและหลอดเลือด [73]

นอกจากนี้ การใช้ preoperative 'prophylactic' RRT เพื่อควบคุมระดับน้ำในร่างกายและระดับของเสียต่างๆที่เกิดขึ้นในร่างกายที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ เพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันและเพื่อลดอัตราการตายของผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าในผู้ป่วยที่มีค่า serum Cr มากกว่า 2.5 มก./ดล. และได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนการผ่าตัดหัวใจ จะมีอัตราการตายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การประเมินว่าวิธีการนี้สามารถใช้เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นไม่สามารถกระทำได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตระหว่างการผ่าตัดย่อมต้องมีค่า serum Cr หลังการผ่าตัดที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต [74,75]

ดังนั้น การป้องกันและรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกนั้น สิ่งที่สำคัญที่สุดคือ การควบคุมระดับน้ำในร่างกายให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ (euvolemic status) การหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือสารที่มีผลต่อไต การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และการรักษาภาวะอื่นๆที่อาจทำให้ CO ลดลงหลังการผ่าตัด [7]

#### **การบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก**

การบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระหว่างที่รอไตฟื้นตัวในการทำงาน (recovery of renal function) โดยปกติผู้ป่วยจะได้รับการบำบัดทดแทนไต ต่อเมื่อมีข้อบ่งชี้ต่างๆ ได้แก่ ภาวะน้ำเกินในร่างกาย ภาวะโปแตสเซียม (potassium, K) ในเลือดสูง ภาวะ metabolic acidosis และภาวะ uremia [3] อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า blood urea nitrogen (BUN) มากกว่า 80 มก. /ดล. แต่ยังไม่มียข้อบ่งชี้อื่นๆดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยอาจได้รับการบำบัดทดแทนไตได้ เช่นเดียวกัน จากการศึกษาแบบ clinical trial และ historical control ของ Demirkilic และคณะฯ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดหัวใจและทรวงอก ซึ่งได้รับการบำบัดทดแทนไตเมื่อมีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มล. ในระยะเวลา 8 ชั่วโมง แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยา furosemide แล้วก็ตาม ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอัตราการตาย (23.5%) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เมื่อมีระดับ serum Cr มากกว่า 5 มก./ดล. หรือมีค่า serum K มากกว่า 5.5 mEq/L (55.5%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [76] ผลการศึกษานี้คล้ายคลึงกับผลการศึกษาของ Elahi และคณะฯ ซึ่งทำการศึกษาย้อนหลังแบบ retrospective cohort study พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นหลังการผ่าตัดหัวใจ และได้รับการบำบัดทดแทนไตเมื่อมีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มล. ในระยะเวลา 8

ชั่วโมง จะมีอัตราการตาย (22 %) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเมื่อมีค่า BUN มากกว่า 84 มก./ดล. หรือมีค่า serum Cr มากกว่า 2.8 มก./ดล. หรือมีค่า serum K มากกว่า 6 mEq/L (43%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [77] อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานของค่า serum Cr และค่า BUN ก่อนที่จะได้รับการบำบัดทดแทนไตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มล. ในระยะเวลา 8 ชั่วโมงในการศึกษาทั้งสองที่ได้รายงานมานี้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มล. เป็นระยะเวลา 8 ชั่วโมง โดยไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น ยังไม่รายงานเกี่ยวกับอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และไม่ทราบว่าการทำงานของไตกลับมาเป็นปกติหรือไม่ ดังนั้นจึงควรศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษานี้

จากการศึกษาไปข้างหน้าแบบ prospective randomized controlled trial ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ early dialysis เนื่องจากมีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 30 มล./ชม. เป็นเวลานานมากกว่า 6 ชั่วโมง และมีค่า CrCl น้อยกว่า 20 มล./นาที มีอัตราการตายไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เมื่อมีข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ได้แก่ ค่า BUN มากกว่า 112 มก./ดล. หรือค่า serum K มากกว่า 6.5 mEq/L หรือการที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน ฯลฯ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น [78]

ดังนั้นจึงยังไม่สามารถที่จะสรุปได้ว่า ระยะเวลาที่เหมาะสมของการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น ควรจะกระทำเมื่อใดจึงจะได้ผลดีที่สุด แต่จากการศึกษาต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมานี้จะเห็นได้ว่ายังสามารถใช้ข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นในการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันได้

## วิธีบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน (Modality of RRT in AKI)

โดยทั่วไปวิธีการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน มีวิธีต่าง ๆ ดังนี้

### 1. Peritoneal dialysis (PD)

วิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้น้อยที่สุด (<3%) ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต เนื่องจากมี small solute clearance น้อยกว่าการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีอื่น ซึ่งทำให้ควบคุมภาวะ uremia ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ไม่ดีนัก แต่วิธีนี้มีข้อดีต่าง ๆ ได้แก่ วิธีการทำไม่ยุ่งยากซับซ้อน ผู้ป่วยมี hemodynamic ที่ stable มากกว่า นอกจากนี้ปัญหาทางด้าน fluid และ electrolyte imbalance พบน้อยกว่าวิธีอื่น ๆ ดังนั้นภายในระยะเวลา 7 ปีที่ผ่านมาจึงได้มีการพัฒนารูปแบบการทำ PD ขึ้นใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียและน้ำได้มากขึ้น [79,80] วิธีการนี้เรียกว่า High volume peritoneal dialysis (HVPD) จากการศึกษาของ Gabriel และคณะฯ ซึ่งทำการศึกษาไปข้างหน้าแบบ prospective randomized controlled trial พบว่าผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้ในการบำบัดทดแทนไต และได้รับการทำ HVPD นั้นจะมีอัตราการตาย และการควบคุมค่า serum K และค่า bicarbonate ในร่างกายไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี Daily hemodialysis (DHD) แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี HVPD จะมีระยะเวลาในการฟื้นตัวในการทำงานของไต (recovery of renal function) เร็วกว่าการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี DHD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [81]

### 2. Intermittent hemodialysis (IHD)

จากการศึกษาในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและมีข้อบ่งชี้ในการบำบัดทดแทนไต และเลือกใช้วิธี IHD จะมีอัตราการตายและระยะเวลาในการฟื้นตัวใน

การทำงานของไต (recovery of renal function) ไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี CRRT ซึ่งจะกล่าวต่อไป วิธีการเหล่านี้ ได้แก่ CVVH [82] CVVHD [83] และ CVVHDF [84-86]

### 3. Continuous renal replacement therapy (CRRT)

เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต โดยมีการใช้วิธีนี้สูงถึง 80% วิธีนี้เป็นวิธีที่ทำให้มีภาวะ hemodynamic stability ที่ดีกว่าและสามารถควบคุมระดับน้ำในร่างกายได้ดีเช่นกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและใช้วิธี CRRT เป็นวิธีการบำบัดทดแทนไต มีอัตราการตายประมาณ 40% ต่อมาได้มีการพัฒนาเครื่อง CRRT ให้สามารถใช้งานได้ง่ายขึ้นพร้อมทั้งได้มีการปรับปรุงวิธีการใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียออกได้มากขึ้น แต่วิธีการนี้ก็ยังไม่สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยลงได้ [87,88] วิธีการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี CRRT มีวิธีการดังนี้

- 3.1. Continuous hemofiltration วิธีนี้สามารถกำจัดของเสียโดยใช้วิธีการ convection
- 3.2. Continuous hemodialysis วิธีนี้สามารถกำจัดของเสียโดยใช้วิธีการ diffusion
- 3.3. Continuous hemodiafiltration วิธีนี้สามารถกำจัดของเสียโดยใช้วิธีการ diffusion และ convection

### 4. Hybrid therapy

วิธีนี้เป็นวิธีการบำบัดทดแทนไต ที่นำวิธีการต่าง ๆ มาผสมผสานกันโดยการนำวิธี hemodialysis ที่มีความง่ายและวิธี CRRT ที่มีข้อดีต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วมาใช้ร่วมกัน โดยการเพิ่มระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไตและลด blood flow ลง

การบำบัดทดแทนไตโดยวิธี hybrid therapy มีวิธีการต่างๆ ดังนี้

- 4.1. Extended daily dialysis (EDD)
- 4.2. Sustained low-efficiency dialysis (SLED)
- 4.3. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLED-f)

จากการศึกษาในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยวิธี EDD นั้น พบว่าค่า hemodynamic ต่างๆ ในผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลง เช่น อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) systemic vascular resistance ค่า MAP และ CO เป็นต้น แต่การเปลี่ยนแปลงของค่า hemodynamic ที่เกิดจากการใช้วิธี EDD นี้ไม่แตกต่างจากการใช้วิธี CVVH ในการบำบัดทดแทนไต นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยวิธี EDD นี้จะใช้ heparin ในปริมาณที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี CVVH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [89]

สรุป จากการศึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและทรวงอกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น ยังไม่สามารถที่จะสรุปได้ว่าวิธีการใดเป็นวิธีที่ดีที่สุดหรือเหมาะสมที่สุด อย่างไรก็ตามจากการศึกษาผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตนั้น พบว่าการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการต่างกันจะมีอัตราการตายไม่ต่างกัน ดังนั้นการเลือกใช้วิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีใดนั้น ควรพิจารณาตามความเหมาะสม ทั้งสภาวะของผู้ป่วย ประสิทธิภาพและความชำนาญของบุคลากรทางการแพทย์ ตลอดจนเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ ที่มีอยู่ในแต่ละโรงพยาบาลหรือสถาบัน เพื่อให้ดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

## บรรณานุกรม

1. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:542-6.
2. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128:194-203.
3. Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner & Rector's *The Kidney*, edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders, 2004:1215-92.
4. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, *et al.* Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care.* 2008;12:R110.
5. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; 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.
6. Lee HT, Sladen RN. Perioperative renal protection. In: *Critical Care Medicine: Perioperative Management*, edited by Murray MJ, Coursin DB, Pearl RG, Prough DS, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 503-20.
7. Dudick C, Lisbon A. Management of postoperative cardiac surgical patient. In: *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine*, edited by Irwin RS, Rippe JM, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1740-54.
8. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007;357:797-805.
9. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, *et al.* The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008;31:166-78.
10. Rose BD, Post WT. Renal circulation and glomerular filtration rate. In: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, edited by Rose BD, Singapore, McGraw-Hill, 2001: 21-70.
11. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:555-65.
12. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332:647-55.
13. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int.* 2002;61:764-76.
14. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-41.

15. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1201–6.
16. Feehally J, Floege J, Savill J, Turner AN. Glomerular injury and glomerular response. In: *Oxford text book of clinical nephrology*, edited by Davison A, Cameron J S, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele CV, New York, Oxford University Press, 2005:363-88.
17. Urzua J, Troncoso S, Bugeo G, *et al*. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:299-303.
18. Fischer UM, Weissenberger WK, Wartens RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion*. 2002;17:401-6.
19. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Analytic reviews: cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 2008;23:3-18.
20. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: Implications on operative outcome. *Crit Care Med*. 2005;33:1749-56.
21. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, *et al*. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:391-400.
22. Loef BG, Epema AH, Navis G, Ebels T, van Oeveren W, Henning RH. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest*. 2002;121:1190-4.
23. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol*. 2007;156:340-53.
24. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006;354:353-65.
25. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, *et al*. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001886.
26. Mouton R, Finch D, Davies I, Binks A, Zacharowski K. Effect of aprotinin on renal dysfunction in patients undergoing on-pump and off-pump cardiac surgery: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371:475-82.
27. Amar D, Zhang H, Park B, Heerdt PM, Fleisher M, Thaler HT. Inflammation and outcome after general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:431-4.

28. Ucar HI, Tok M, Atalar E, *et al.* Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum.* 2007;10:E131-5.
29. Rinder CS, Fontes M, Mathew JP, Rinder HM, Smith BR; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Neutrophil CD11b upregulation during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative renal injury. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:899-905.
30. Tang AT, Alexiou C, Hsu J, Sheppard SV, Haw MP, Ohri SK. Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:372-7.
31. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, Cohen A, Aitkenhead H, Glenville B, Richmond W. Plasma antioxidants: evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:616-23.
32. Das DK, Engelman RM, Liu X, *et al.* Oxygen-derived free radicals and hemolysis during open heart surgery. *Mol Cell Biochem.* 1992;111:77-86.
33. Allen DA, Harwood S, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. High glucose-induced oxidative stress causes apoptosis in proximal tubular epithelial cells and is mediated by multiple caspases. *FASEB J.* 2003;17:908-10.
34. Maccario M, Fumagalli C, Dottori V, *et al.* The association between rhabdomyolysis and acute renal failure in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1996;37:153-9.
35. Miller CC 3rd, Villa MA, Sutton J, *et al.* Serum myoglobin and renal morbidity and mortality following thoracic and thoraco-abdominal aortic repair: does rhabdomyolysis play a role? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:388-94.
36. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29:1526-31.
37. Woo EB, Tang AT, el-Gamel A, *et al.* Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: science or fiction? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:106-11.
38. Gatot I, Abramov D, Tsodikov V, *et al.* Should we give prophylactic renal-dose dopamine after coronary artery bypass surgery? *J Card Surg.* 2004;19:128-33.
39. Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69:1669-74.
40. Bove T, Landoni G, Calabrò MG, *et al.* Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation.* 2005;111:3230-5.
41. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, *et al.* A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:707-14.
42. Barr LF, Kolodner K. N-acetylcysteine and fenoldopam protect the renal function of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2008;36:1427-35.



43. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, *et al.* Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:27-33.
44. Bergman A, Odar-Cederlöf I, Westman L, Ohqvist G. Effects of human atrial natriuretic peptide in patients after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:490-6.
45. Hayashida N, Chihara S, Kashikie H, Tayama E, Yokose S, Akasu K, Aoyagi S. Effects of intraoperative administration of atrial natriuretic peptide. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1319-26.
46. Swärd K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2004;32:1310-5.
47. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebler RF Jr, Lubner JM Jr, Smedira NG; NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:716-26.
48. Izumi K, Eishi K, Yamachika S, *et al.* The efficacy of human atrial natriuretic peptide in patients with renal dysfunction undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14:294-302.
49. Amar D, Fleisher M. Diltiazem treatment does not alter renal function after thoracic surgery. *Chest.* 2001;119:1476-9.
50. Mahesh B, Yim B, Robson D, Pillai R, Ratnatunga C, Pigott D. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:370-6.
51. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:97-104.
52. Alvarez JM, Chatwin C, Fahrner C. Prophylactic intravenous mannitol and normal saline in patients with poor renal function prior to cardiac surgery: time for a multicentre trial? *Heart Lung Circ.* 2000;9:74-7.
53. Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function following cardiopulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. *Anaesthesia.* 2008;63:576-82.
54. Smith MN, Best D, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. *Anaesthesia.* 2008;63:701-4.
55. Loef BG, Henning RH, Epema AH, Rietman GW, van Oeveren W, Navis GJ, Ebels T. Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2004;93:793-8.
56. Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S, *et al.* Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2008;155:1143-9.

57. Marathias KP, Vassili M, Robola A, Alivizatos PA, Palatianos GM, Geroulanos S, Vlahakos DV. Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Artif Organs*. 2006 ;30:615-21.
58. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of Perioperative Fluid Balance and Adverse Surgical Outcomes in Esophageal Cancer and Esophagogastric Junction Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:266 –72.
59. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, *et al*. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion*. 2004;19:85-91.
60. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2000;90:1052-9.
61. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Crit Care*. 2005;9(6):R687-93.
62. Kocakulak M, AŞkin G, Kuçukaksu S, Tarcan O, PiŞkin E. Pulsatile flow improves renal function in high-risk cardiac operations. *Blood Purif*. 2005;23:263-7.
63. Onorati F, Santarpino G, Presta P, *et al*. Pulsatile perfusion with intra-aortic balloon pumping ameliorates whole body response to cardiopulmonary bypass in the elderly. *Crit Care Med*. 2009;37:902-11.
64. Bolotin G, Shapira Y, Gotler Y, Frolkis IV, Ben-Gal Y, Neshar N, Uretzky G. The potential advantage of "no-touch" aortic technique in off-pump complete arterial revascularization. *Int J Cardiol*. 2007;114:11-5.
65. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:493-8.
66. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;102:188-203.
67. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
68. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, *et al*. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3190-7.
69. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, *et al*. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:233-43.

70. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1995;80:473-9.
71. Oh YJ, Lee JH, Nam SB, Shim JK, Song JH, Kwak YL. Effects of chronic angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatments on neurohormonal levels and haemodynamics during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2006;97:792-8.
72. Pigott DW, Nagle C, Allman K, Westaby S, Evans RD. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth.* 1999;83:715-20.
73. Wagner F, Yeter R, Bisson S, Siniawski H, Hetzer R. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction. *Crit Care Med.* 2003;31:1421-8.
74. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, *et al.* Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:859-64.
75. Bingol H, Akay HT, Iyem H, *et al.* Prophylactic dialysis in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Ther Apher Dial.* 2007;11:30-5.
76. Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M, *et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2004;19:17-20.
77. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:1027-31.
78. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 2002;30:2205-11.
79. Chitalia VC, Almeida AF, Rai H, Bapat M, Chitalia KV, Acharya VN, Khanna R. Is peritoneal dialysis adequate for hypercatabolic acute renal failure in developing countries? *Kidney Int.* 2002;61:747-57.
80. Gabriel DP, Nascimento GV, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int.* 2007;27:277-82.
81. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2008;73:S87-93.
82. Swartz RD, Messina JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:424-32.
83. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1000-7.

84. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001 ;60:1154-63.
85. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, *et al.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 ;20:1630-7.
86. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, *et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006;368:379-85.
87. Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, *et al.* Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001 ;71:832-7.
88. Lugones F, Chiotti G, Carrier M, *et al.* Continuous renal replacement therapy after cardiac surgery. Review of 85 cases. *Blood Purif.* 2004;22:249-55.
89. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, Fliser D. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:342-9.