

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Lek. med. Oksana Trębacz

***ZASTOSOWANIE CIĄGŁEJ ŻYLNÓ-ŻYLNEJ HEMOFILTRACJI
U CHORYCH Z ZAAWANSOWANĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA
I Z CZYNNIKAMI RYZYKA NEFROPATII POKONTRASTOWEJ
PODDAWANYCH KARDIOLOGICZNYM ZABIEGOM INTERWENCYJNYM***

PRACA DOKTORSKA

Promotor:

Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski, Prof. UJ

Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca

Kraków, 2016

Spis treści

1.	WSTĘP.....	4
1.1.	Zespół sercowo-nerkowy	5
1.2.	Nefropatia pokontrastowa	10
1.3.	Profilaktyka CIN	14
1.4.	CVVH w prewencji CIN.....	16
2.	CELE PRACY.....	22
3.	MATERIAŁ I METODY	23
3.1.	Grupa badana	23
3.2.	Metodologia badań	26
3.2.1.	Ocena kliniczna chorych	26
3.2.2.	Badania laboratoryjne	27
3.2.3.	Badanie echokardiograficzne.....	28
3.2.4.	Standardowa terapia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca	29
3.2.5.	Obserwacja grupy badanej	35
3.3.	Opracowanie statystyczne	35
4.	WYNIKI.....	37
4.1.	Charakterystyka kliniczna badanej populacji	37
4.2.	Powikłania krwotoczne terapii CVVH	41
4.3.	Wyniki badań laboratoryjnych oraz ich zmiany w czasie	43
4.4.	Predyktory CIN.....	56
4.5.	Analiza przeżycia badanej populacji.....	57
5.	DYSKUSJA.....	63
5.1.	Badana populacja chorych	63
5.2.	Ryzyko wystąpienia CIN.....	65
5.3.	Zmiany stężeń laboratoryjnych markerów niewydolności nerek i niewydolności serca.....	68
5.4.	Zdarzenia niepożądane związane z CVVH	75
5.5.	Odległe rokowanie pacjentów	77
5.6.	Ograniczenia pracy	79

6. WNIOSKI	81
7. STRESZCZENIE	82
8. SUMMARY	87
9. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	91
10. SPIS RYCIN.....	94
11. SPIS TABEL	96
12. PIŚMIENICTWO	97

1. WSTĘP

Niewydolność serca (*ang. heart failure, HF*) można zdefiniować jako nieprawidłowości budowy oraz czynności serca prowadzące do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek proporcjonalnie do ich zapotrzebowania metabolicznego, mimo prawidłowych ciśnień napełniania lub tylko kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania [1]. W klinicznym rozumieniu HF jest traktowana jako zespół kliniczny, w którym u chorego występują typowe objawy podmiotowe oraz przedmiotowe wynikające z nieprawidłowości budowy i czynności serca [2]. Niewydolność serca występuje u ok. 1–2% dorosłej populacji tzw. krajów rozwiniętych, przy czym u osób w wieku powyżej 70 lat odsetek ten wynosi ponad 10% [2]. W populacji Stanów Zjednoczonych pacjenci z HF stanowią jedną z największych grup wśród pacjentów z przewlekłymi schorzeniami. Uważa się, że aktualnie ponad 5 mln Amerykanów choruje na HF, a w 2030 roku ta liczba może wynosić nawet ponad 8 mln osób [3]. Szacuje się, że w Polsce liczba pacjentów z HF wynosi ok. 600 000 do 750 000 osób i systematycznie się zwiększa [4, 5].

U około połowy pacjentów z rozpoznaniem HF stwierdza się obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (*ang. ejection fraction, EF*), co upoważnia do rozpoznania niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (*ang. heart failure with reduced ejection fraction, HF-REF*). Powodem HF-REF w ok. 2/3 przypadków jest choroba niedokrwienna serca (*ang. coronary artery disease, CAD*) [6].

Wprowadzenie optymalnej farmakoterapii, rewaskularyzacji, leczenia operacyjnego wad serca, elektroterapii i rehabilitacji doprowadziło do wydłużenia przeżycia, jednak liczba pacjentów z HF oraz liczba hospitalizacji z powodu dekompensacji układu krążenia zwiększa się i stanowi coraz większy problem społeczny. Nowoczesna złożona terapia poprawia rokowanie w tym zespole chorobowym, jednak w pewnych podgrupach pozostaje ono bardzo poważne. Dotyczy to szczególnie pacjentów ze współistniejącym uszkodzeniem innych narządów, w tym nerek [7].

1.1. Zespół sercowo-nerkowy

Upośledzenie czynności nerek jest istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie u chorych z HF-REF. Jest niezależnym predyktorem hospitalizacji z powodu zaostrzenia przewlekłej HF, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej [8]. Co najmniej 1/3 pacjentów z przewlekłą HF rozwija cechy niewydolności nerek [9], natomiast u chorych z ostrą HF (*ang. acute heart failure, AHF*) obniżone wartości przesączania kłębuszkowego występują aż w 27–40% przypadków [10]. Ze względu na duże znaczenie rokownicze i terapeutyczne tej współzależności powstał termin „zespół sercowo-nerkowy” (*ang. cardiorenal syndrome, CRS*), uwzględniający złożone mechanizmy patofizjologiczne zachodzące przy współistnieniu zaburzeń czynności serca i nerek.

We wrześniu 2008 roku w Wenecji, podczas konferencji Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Working Group, wypracowano konsensus poświęcony zespołowi sercowo-nerkowemu. Ustalono jego definicję i klasyfikację oraz podano dane epidemiologiczne. Zaproponowano zasady diagnostyki, prewencji oraz leczenia tej jednostki chorobowej [10]. Według najnowszej wiedzy CRS należy rozpoznać, gdy ostre lub przewlekłe uszkodzenie struktury/funkcji serca lub nerek prowadzi w konsekwencji do ostrej lub przewlekłej dysfunkcji drugiego narządu. Zgodnie z w/w konsensusem, wyróżnia się 5 podtypów CRS [10]:

- ostry zespół sercowo-nerkowy (**typ 1**) – ostre pogorszenie funkcji serca prowadzi do uszkodzenia lub dysfunkcji nerek. Najczęściej CRS typu 1 występuje jako powikłanie ostrego zespołu wieńcowego (*ang. acute coronary syndrome, ACS*).
- przewlekły zespół sercowo-nerkowy (**typ 2**) – przewlekła choroba serca powoduje wtórne uszkodzenie nerek. Jest typowy dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (*ang. chronic heart failure, CHF*) – jest obserwowany aż u 63% pacjentów z CHF z cechami zastoju płynów [11].
- ostry zespół nerkowo-sercowy (**typ 3**) – ostre uszkodzenie funkcji nerek powoduje pogorszenie funkcji układu sercowo-naczyniowego.

- przewlekły zespół nerkowo-sercowy (**typ 4**) – pierwotnie przewlekła choroba nerek powoduje uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego.
- wtórny zespół sercowo-nerkowy (**typ 5**) – schorzenia ogólnoustrojowe powodują uszkodzenie/zaburzenie funkcji serca i nerek.

U pacjentów z HF najczęściej mamy do czynienia z CRS typu 1 lub 2. Patofizjologia tych zespołów nie jest do końca poznana, natomiast aktualnie istnieje kilka teorii tłumaczących patomechanizm uszkodzenia nerek u pacjentów z pierwotnym uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego. Najstarszą oraz najbardziej rozpowszechnioną jest teoria hemodynamiczna. Już w latach 90. ubiegłego wieku Ljungman i wsp. opisywali w swojej pionierskiej pracy, iż u pacjentów z HF wraz ze spadkiem wskaźnika sercowego dochodzi do obniżenia przesączania kłębuszkowego nerek, co jest szczególnie widoczne u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby [12]. Patofizjologiczny mechanizm tej teorii zakłada, że u pacjentów z HF wraz z uszkodzeniem mięśnia lewej komory dochodzi do obniżenia rzutu serca, co powoduje nieadekwatne wypełnienie łożyska tętniczego i w konsekwencji prowadzi do aktywacji baroreceptorów. Dochodzi do aktywacji neurohormonalnej, obkurczenia naczyń tętniczych z następową hipoperfuzją narządów, w tym nerek oraz obniżenia funkcji filtracyjnej nefronów [13]. Biorąc pod uwagę fakt powstania teorii Ljungmana jeszcze przed erą optymalnej farmakoterapii niewydolności serca, Smilde i wsp. ocenili czynniki, wpływające na obniżenie filtracji kłębuszkowej (*ang. glomerular filtration rate, GFR*) w świetle obowiązujących wytycznych [14]. Uzyskane przez grupę badaczy wyniki były zbieżne z wnioskami Ljungmana, potwierdzając tezę, iż obniżenie przepływu nerkowego w największym stopniu wpływa na spadek GFR u pacjentów z HF, podczas gdy aktywacja neurohormonalna oraz zaburzenie funkcji śródbłonna jedynie w umiarkowany sposób wpływa na przesączanie kłębuszkowe [14].

Opisana teoria tylko w sposób częściowy tłumaczy zmiany zachodzące u pacjentów z CRS. Badanie ESCAPE przeprowadzone u pacjentów z zaawansowaną zdekompensowaną HF nie wykazało zależności między stężeniem kreatyniny a parametrami hemodynamicznymi, świadczącymi o upośledzonym rzucie serca. Stwierdzono natomiast, że istnieje korelacja pomiędzy podwyższonym ciśnieniem w

prawym przedsionku a zaburzeniem funkcji nerek [15], co może świadczyć o dużym znaczeniu podwyższonego ciśnienia w układzie żylnym. Do podobnych wniosków doszli Mullens i wsp. [16], potwierdzając tezę, że zastój żylny jest najważniejszym czynnikiem hemodynamicznym powodującym pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze zdekompensowaną HF. Ponadto badacze stwierdzili współzależność między podwyższonym centralnym ciśnieniem żylnym a śródmiąższowym ciśnieniem nerkowym, powodującym niedokrwienie mięszu nerek. W swojej pracy autorzy dowodzą, że podwyższone ciśnienie żylnie powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego, które to najsilniej koreluje ze wzrostem stężenia kreatyniny [16, 17]. U pacjentów z AHF spośród wszystkich parametrów hemodynamicznych jedynie podwyższone ciśnienie wewnątrzbrzuszne korelowało z pogorszeniem czynności nerek [17].

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, najbardziej prawdopodobny wydaje się fakt, że na funkcję nerek w tej populacji chorych kluczowy wpływ ma gradient tętniczo-żylny między tętnicą a żyłą nerkową, który umożliwia zachowanie ciśnienia filtracyjnego. U chorych z HF gradient ten znacząco spada ze względu na zmniejszenie rzutu serca, jak również przez wzrost ciśnienia w łóżysku żylnym [13].

Drugim elementem w rozwoju CRS są zaburzenia neurohormonalne. Jak już wspomniano, zmniejszenie wypełnienia łóżyska naczyniowego poprzez aktywację układu przykłębuszkowego nerek powoduje aktywację szeregu fizjologicznych kompensacyjnych mechanizmów neurohormonalnych, przeciwdziałających hipoperfuzji narządowej. Przy długoterminowym działaniu powodują one jednak przewlekłe przeciążenie i uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego. Do najważniejszych zmian neurohormonalnych należy zaliczyć aktywację układu adrenergicznego, układu renina-angiotensyna-aldosteron (*ang. renin-angiotensin-aldosterone*, RAA), wazopresyny, endotelin oraz prostaglandyn [13]. W badaniu SOLVD wykazano, iż aktywacja neurohormonalna występuje już we wczesnych, bezobjawowych stadiach HF a nasila się wraz z postępem HF. Nie należy jej więc tłumaczyć wyłącznie występowaniem przewodnienia [18].

Układ RAA ma zarówno krótkotrwałe, jak i przewlekłe działanie. Do efektów natychmiastowych należy zaliczyć skurcz tętnic i tętniczek, w tym tętniczki doprowadzającej i odprowadzającej kłębuszka nerkowego. Prowadzi to między innymi do obniżenia GFR, zwiększenia uwalniania aldosteronu, wazopresyny oraz pobudzenia układu współczulnego [19]. Do długotrwałych efektów można zaliczyć aktywację układu współczulnego, zwiększenie uwalniania aldosteronu i dysfunkcję śródbłonna. W wyniku tego dochodzi do tachykardii, przerostu i zwłóknienia mięśnia sercowego oraz rozstrzeni lewej komory [19]. Coraz większą uwagę badacze zwracają na wpływ wazopresyny na rozwój CRS. U pacjentów z bezobjawową dysfunkcją lewej komory stężenie wazopresyny jest podwyższone i rośnie u chorych z HF [18]. Wazopresyna działa poprzez swoje receptory V1 oraz V2, powodując zwiększenie całkowitego oporu obwodowego i przerost mięśnia sercowego poprzez aktywację receptorów V1 oraz retencję płynów i hipoosmolalność osocza w wyniku stymulacji receptorów V2 w nerce [19].

Poza powyższymi mechanizmami, w powstaniu CRS ważną rolę odgrywa farmakoterapia, w tym stosowanie diuretyków pętlowych. Z jednej strony jest to terapia konieczna u pacjentów z retencją płynów, jednak z drugiej strony stosowanie tych leków w dużych dawkach może mieć działanie niekorzystne. Już w 1985 r. Francis i wsp. opisali przejściowy negatywny wpływ furosemidu na zaburzenia hemodynamiczne, takie jak przyspieszenie akcji serca, obniżenie objętości wyrzutowej lewej komory, wzrost oporu obwodowego poprzez obkurczenie naczyń oraz podwyższenie ciśnienia napętniania lewej komory i ciśnienia w prawym przedsionku [13, 20]. Ponadto autorzy ci wykazali, że bolus furosemidu powoduje przejściowy wzrost aktywności reninowej osocza, wzrost stężenia noradrenaliny oraz wazopresyny [20]. Zbyt intensywne leczenie moczopędne prowadzi do hipowolemii oraz hipoperfuzji nerek. Są doniesienia, iż nieadekwatnie duże dawki furosemidu mogą powodować wzrost stężenia adenozy, która przez swoje receptory AT1 obkurcza tętniczkę doprowadzającą kłębuszka zmniejszając w ten sposób przepływ krwi i GFR, przyczyniając się do rozwoju CRS i obniżenia GFR u pacjentów z HF [21]. Pomimo retencji płynów w przestrzeni śródmiąższowej zbyt intensywne leczenie moczopędne

może nie być skuteczne, gdyż powoduje hipowolemię, która nie może być dostatecznie szybko uzupełniana przez przepływ płynu do naczyń z przestrzeni śródmiąższowej tkanek. Dlatego podczas leczenia należy uwzględnić czas potrzebny na tzw. „refilling” łożyska naczyniowego. W przeciwnym razie hipowolemia wywołana przez zbyt wysokie dawki diuretyków może powodować dysfunkcję nerek.

Jednym z istotnych czynników uczestniczących w patofizjologii CRS jest niedokrwistość. Przy uszkodzeniu serca i nerek anemia powstaje w kilku mechanizmach [22]. Przede wszystkim jest konsekwencją obniżonej produkcji erytropoetyny, supresji szpiku kostnego u pacjentów z HF i typowego dla CHF niedoboru żelaza. Ponadto, anemia może być wynikiem hemodylucji, często obserwowanej u pacjentów z HF przebiegającą z cechami przewodnienia [23].

Jak wynika z krótkiego opisu patofizjologicznych mechanizmów, CRS jest bardzo złożonym zespołem łączącym zaburzenia na różnych poziomach układu sercowo-naczyniowego oraz patologii nerek, co przekłada się na niepomyślne rokowanie pacjentów.

Hillege i wsp. twierdzą, że funkcja nerek jest jednym z najważniejszych prognostycznych czynników w zaawansowanej CHF i jest lepszym predyktorem niekorzystnego rokowania niż znane parametry kardiologiczne, takie jak np. frakcja wyrzutowa lewej komory (*ang. left ventricular ejection fraction, LVEF*) [24]. U pacjentów ze zdekompensowaną CHF podwyższony poziom kreatyniny przy przyjęciu do szpitala wynoszący ponad 1,5 mg/dl oraz pogorszenie funkcji nerek, oceniane jako wzrost stężenia kreatyniny o 0,5 mg/dl w stosunku do wyjściowego są silnymi predyktorami przedłużonej hospitalizacji, jak również niekorzystnego rokowania odległego [25]. Pogorszenie czynności nerek jest odpowiedzialne za 59-procentowy wzrost liczby rehospitalizacji w okresie 30-dni po wypisie, jak również za trzykrotne zwiększenie śmiertelności w obserwacji 6-miesięcznej [25].

Szereg badań potwierdziło znaczenie upośledzonej funkcji nerek jako niezależnego, silnego predyktora złego rokowania u pacjentów z CHF, niezależnie od współistniejących objawów [24, 26]. W badaniu CHARM obniżony GFR i LVEF były niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia najpoważniejszych zdarzeń

sercowo-naczyniowych u pacjentów z HF, zarówno z obniżoną jak i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [8]. Retrospektywna analiza badania SOLVD wykazuje, że nawet umiarkowane uszkodzenie nerek jest niezależnym czynnikiem śmiertelności ogólnej u pacjentów z HF. Ponadto, funkcja nerek nie jest jedynie markerem zaawansowania HF. Adekwatna czynność nerek może być również ważnym czynnikiem kompensującym niewydolność serca, dlatego leczenie poprawiające funkcję nerek może opóźnić postęp choroby podstawowej [26].

1.2. Nefropatia pokontrastowa

Jak już wcześniej wspomniano, choroba niedokrwienna serca jest głównym czynnikiem powodującym wystąpienie HF, gdyż około 70% przypadków HF ma podłoże niedokrwienne [1]. W związku z tym w prewencji i leczeniu HF dużą rolę odgrywa nowoczesne leczenie CAD. Wg aktualnych wytycznych postępowania w niewydolności serca z 2016r oraz wytycznych rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2014 roku, u pacjentów z podejrzeniem niedokrwiennego tła HF wskazana jest koronarografia i następnie ew. rewaskularyzacja za pomocą zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass grafting*, CABG) lub angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary angioplasty*, PCI). Zabiegi te są wskazane w celu objawowego leczenia dławicy piersiowej u pacjentów z HF i należy je rozważyć w przypadku obecności żywego mięśnia sercowego [27, 28]. Ponadto u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (ang. *Non-ST Elevation Acute Coronary. Syndrome*, NSTEMI-ACS) oraz ciężką HF niezależnie od obrazu elektrokardiograficznego i wyników oznaczeń biomarkerów wskazana jest niezwłoczna ocena inwazyjna tętnic wieńcowych [27]. Pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST Elevation Myocardial Infarction*, STEMI) powinni być poddani natychmiastowej rewaskularyzacji wieńcowej.

Jak wynika z powyższych zaleceń, pacjenci z HF, a w szczególności ci ze współistniejącym ACS wymagają kardiologicznych zabiegów z użyciem środków kontrastowych (koronarografii i ew. PCI) w trybie pilnym lub planowym. Zastosowanie

środków cieniujących w celach diagnostyczno-terapeutycznych może przyczynić się do pogorszenia czynności nerek oraz rozwoju nefropatii pokontrastowej (*ang. contrast induced nephropathy, CIN*).

Nefropatia pokontrastowa definiowana jest jako wzrost stężenia kreatyniny o 0,5 mg/dl (44,2 μ mol/l) i/lub powyżej 25% w stosunku do poziomu wyjściowego w okresie 72 godzin po narażeniu na kontrast, pod warunkiem braku alternatywnej przyczyny ostrego uszkodzenia nerek. Jej wystąpienie jest związane ze zwiększoną wewnątrzszpitalną i długoterminową chorobowością oraz śmiertelnością, jak również z wydłużeniem hospitalizacji [29]. CIN jest trzecią co do częstości przyczyną ostrej wewnątrzszpitalnej niewydolności nerek i stanowi 11% wszystkich jatrogennych uszkodzeń nerek [30]. Częstość występowania CIN różni się istotnie w zależności od predysponujących czynników ryzyka i mieści się w granicach od 5 do 38%, a według niektórych źródeł może sięgać aż do 50% w szczególnie obciążonych grupach pacjentów [31]. Ryzyko wystąpienia CIN u pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej w trybie pilnym z powodu ostrego zawału mięśnia serca według różnych badaczy wynosi od 14,2% [32] do około 25% [33]. CIN jest niezależnym predyktorem śmiertelności ogólnej i konieczności dializoterapii. W 2-letniej obserwacji pacjenci z CIN mają większe ryzyko śmierci oraz konieczności dializoterapii w porównaniu do chorych bez uszkodzenia nerek [32]. Pacjenci wysokiego ryzyka aż w 7% wymagają czasowej dializoterapii, a 13-50% spośród nich rozwija schyłkową chorobę nerek, wymagającą permanentnej terapii nerkozastępczej [29, 34]. Ponadto, pacjenci wymagający dializoterapii po zabiegach PCI cechują się bardzo wysoką śmiertelnością wewnątrzszpitalną, sięgającą nawet 37% [34].

Częstość występowania CIN jest uwarunkowana współistniejącymi czynnikami ryzyka. Grupa Roxany Mehran opracowała skalę stratyfikacji ryzyka CIN u pacjentów poddawanych zabiegom PCI [35]. Czynniki ryzyka zależne od pacjenta to wiek po 75r.ż., cukrzyca typu 2, przewlekła lub ostra HF, hipotensja, niedokrwistość oraz przewlekła choroba nerek. Czynniki zależne od procedury to zwiększona ilość kontrastu oraz zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej w trakcie zabiegu. W zależności od konstelacji powyższych czynników, ryzyko wystąpienia CIN waha się od 7,5% do 57,3%

[35]. Według *The William Beaumont Hospital Risk Score*, do czynników zależnych od pacjenta zaliczono klirens kreatyniny < 60 ml/min, cukrzycę, zastoinową HF, nadciśnienie tętnicze i chorobę naczyń obwodowych. Objętość zastosowanego kontrastu powyżej 260 ml, pilne wskazania do wykonania procedury oraz zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej zaliczono do czynników związanych z samą procedurą PCI. Według tych autorów pacjenci, którzy w trakcie hospitalizacji rozwinęli CIN mieli istotnie wyższe ryzyko śmiertelności wewnątrzszpitalnej (OR 5.3, 95% CI, 1.9, 15.0; $p = 0.002$) [36]. Z dostępnej literatury wynika, że objętość kontrastu jest jednym z czynników ryzyka rozwoju CIN. Ryzyko to zwiększa się proporcjonalnie do ilości podanego środka cieniującego. Jeżeli objętość kontrastu wzrasta powyżej 3 ml/kg masy ciała, prawdopodobieństwo CIN jest bardzo duże [31]. Poza ilością kontrastu znaczenie mają właściwości środka cieniującego, a mianowicie jonowa budowa chemiczna oraz wysoka osmolarność. Aktualnie uważa się, że zmniejszenie liczby powikłań u pacjentów można uzyskać stosując jonowe, nisko-, a szczególnie izoosmolarne środki kontrastowe [37].

Patofizjologia nefropatii pokontrastowej nie jest do końca poznana. Większość autorów zgadza się, że podanie kontrastu w sposób istotny obniża całkowity przepływ nerkowy, a tym samym obniża GFR [38, 39]. Tumlin i wsp. w swojej pracy wykazali obniżenie przepływu nerkowego o 50% po podaniu środków cieniujących trwające aż do 4 godzin po zabiegu [40]. Ponadto, szereg prac dowodzi, że kluczową rolę w patofizjologii CIN odgrywa zjawisko przesunięcia przepływu nerkowego z rdzenia do części korowej, powodując tym samym niedokrwienie obszarów rdzenia [39].

Aktualnie wyróżnia się kilka czynników, które mają wpływ na rozwój tego powikłania. Pierwszym z nich jest przedłużona wazokonstrykcja powodująca niedokrwienie rdzenia nerek, który jest szczególnie wrażliwy na hipoksję ze względu na nasilone procesy metaboliczne zachodzące w tej części nerki oraz panujące tam niskie stężenie tlenu. Ten mechanizm ma szczególne znaczenie u pacjentów z cukrzycą. Ponadto, ważnymi czynnikami biorącymi udział w skurczu naczyń są adenozyne i endotelina. Adenozyne głównie poprzez swoje receptory A1 powoduje silny skurcz mięśniówki naczyń, obniżając tym samym przepływ krwi w zewnętrznej warstwie

rdzenia [41]. Endotelina działa wazokonstrykcyjnie poprzez swoje receptory typu A oraz naczyniorozkurczowo poprzez receptory typu B. Efekt naczyniorozszerzający osiągany jest poprzez wytwarzanie tlenu azotu, co w warunkach znacznego upośledzenia jego produkcji sprawia, że przeważa działanie naczynioskurczowe endoteliny. Jego konsekwencją jest zmniejszenie ukrwienia nerek [31].

Kolejnym ważnym elementem jest bezpośredni toksyczny wpływ na nerki środków kontrastowych. Wysokoosmolarnie środki cieniujące bezpośrednio upośledzają właściwości autoregulacyjne nerki poprzez obniżenie produkcji tlenu azotu. Ten efekt razem z bezpośrednim uszkodzeniem cewek nerkowych powoduje ostrą martwicę cewek nerkowych i w następstwie CIN [39]. Bezpośredni toksyczny wpływ kontrastu na komórki nabłonkowe cewek nerkowych polega również na obturacji cewek nerkowych poprzez wytrącone szczawiany, moczany i białka o różnej masie cząsteczkowej [42]. U normowolemicznych pacjentów bez współistniejącej choroby nerek w dniu podania środka kontrastowego obserwowano tzw. „osmotyczną diurezę”. To zjawisko jest w znacznym stopniu spowodowane wydalaniem kontrastu przez nerki, które aby sprostać osmotycznemu obciążeniu produkują znaczne objętości moczu [43]. Narażenie nerek na tak wysoki ładunek osmotyczny powoduje wyraźne zmiany histopatologiczne w mięszu nerek, znane jako „osmotyczne zapalenie nerek”. Rozsiane zmiany w osmotycznym zapaleniu nerek były obserwowane we wczesnym okresie po podaniu kontrastu. Zmiany te były szczególnie nasilone u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek [44].

Przy podaniu kontrastu uwalniane są reaktywne formy tlenu, działające cytotoksycznie oraz powodujące spadek aktywności działających ochronnie enzymów o właściwościach przeciwutleniających, co powoduje kumulację wolnych rodników tlenowych. Nadmierne gromadzenie czynników utleniających powoduje zwiększenie występowania apoptozy [42]. Ostatnie badania dotyczące nefrotoksyczności dowodzą, że w rozwoju uszkodzenia oksydacyjnego, doprowadzającego do wystąpienia CIN, ważną rolę odgrywa żelazo działające jako pośrednik w uszkodzeniu tkanki nerkowej poprzez rodniki hydroksylowe [45]. Ponadto, w powstaniu ostrego uszkodzenia nerek o

etiologii niedokrwiennej bierze udział szereg prozapalnych cytokin/chemokin, co również znajduje swoje miejsce w patofizjologii CIN [46].

Pogorszenie funkcji nerek po podaniu kontrastu najczęściej przebiega bezobjawowo i jest rozpoznawane jedynie w badaniach laboratoryjnych poprzez wzrost stężenia kreatyniny w 2-3 dobie po zabiegu. Wówczas leczenie CIN polega jedynie na terapii wspomagającej i wydłużonej obserwacji chorego do czasu poprawy funkcji nerek, co z reguły wydłuża hospitalizację pacjenta. Niekiedy po zabiegu koronarografii/PCI pacjenci wymagają czasowej, a nawet permanentnej terapii nerkozastępczej [47, 48].

1.3. Profilaktyka CIN

Z uwagi na brak swoistej terapii nefropatii pokontrastowej, jak również poważne następstwa tego powikłania, za optymalne postępowanie uważa się profilaktykę jej wystąpienia. Za podstawę profilaktyki CIN uważa się adekwatne nawodnienie pacjenta doustne lub dożylnie. W przypadku zabiegów planowych u pacjentów hospitalizowanych nawodnienie rozpoczyna się drogą dożylną na 12h przed planowanym zabiegiem koronarografii/PCI i kontynuuje się do 6-24h po zabiegu poprzez infuzję izotonicznego chlorku sodu w dawce 1 ml/kg/h. Powyższe postępowanie skutecznie chroni przed wystąpieniem CIN pacjentów o niskim i umiarkowanym ryzyku [49].

Poza adekwatnym nawodnieniem pacjentów za skuteczne postępowanie w profilaktyce CIN uważa się zastosowanie wodorowęglanu sodu, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom w trybie pilnym. Merten i wsp. przeprowadzili badanie randomizowane z użyciem wodorowęglanu sodu podawanego u pacjentów ze współistniejącą chorobą nerek 1h przed cewnikowaniem serca oraz 6h po zabiegu, porównując to postępowanie ze stosowaniem izotonicznego chlorku sodu. Ryzyko wystąpienia CIN w grupie leczonej wodorowęglanem było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej i wynosiło odpowiednio 1,7% vs. 13,6%, $p=0,02$ [50]. Aktualnie uważa się, że dożylny wlew 8,4% wodorowęglanu sodu może być pomocny w prewencji CIN u

pacjentów z pilnymi wskazaniami do koronarografii/PCI, takimi jak zawał mięśnia serca [31]. Poza wymienionymi, uznanymi metodami zapobiegania nefropatii pokontrastowej, szereg badaczy nadal poszukuje nowych środków farmakologicznych, które byłyby skuteczne w prewencji tego powikłania. Jedną z substancji szeroko badanych w prewencji CIN u pacjentów wysokiego ryzyka jest N-acetylocysteina (NAC). Marenzi i wsp. oceniali wpływ N-acetylocysteiny na wystąpienie CIN u pacjentów ze STEMI. Wykazali istotnie mniejszą częstość występowania nefropatii pokontrastowej u pacjentów, którym poza standardowym protokołem nawadniającym podano NAC [51, 52, 53]. Ponadto autorzy zauważyli, że efekt ten jest zależny od dawki [51]. Potencjalny korzystny efekt N-acetylocysteiny można wytłumaczyć poprzez jej zdolności do usuwania wolnych rodników, jak również poprzez poprawę ukrwienia nerek [54]. Należy podkreślić, że nie wszystkie wyniki badań dotyczące skuteczności NAC w prewencji CIN są pozytywne. Przeprowadzona duża randomizowana próba dotycząca skuteczności NAC w prewencji CIN u pacjentów poddawanych zabiegom koronarografii/PCI dała odmienne wyniki. W grupie ponad 2300 pacjentów autorzy nie obserwowali redukcji częstości nefropatii pokontrastowej, śmiertelności czy konieczności dializoterapii u pacjentów grupy otrzymującej NAC w porównaniu do grupy kontrolnej, bez względu na wyjściowe ryzyko [55].

Innym środkiem farmakologicznym, badanym w tym wskazaniu jest kwas askorbinowy. Sparagias i wsp. w swoim badaniu wykazali jego pozytywny efekt w prewencji CIN u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka poddawanych zabiegom interwencyjnym [56]. Odmienne wyniki wykazało badanie NAPCIN, gdzie dodanie kwasu askorbinowego do NAC oraz optymalnego nawodnienia było gorsze od samego nawadniania pacjenta w kombinacji z wysoką dawką NAC [57]. Dvoršak i wsp. również nie potwierdzili ochronnego efektu kwasu askorbinowego na funkcję nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych zabiegom PCI [58]. Korzyści ze stosowania przedsionkowego peptrydu natriuretycznego (*ang. atrial natriuretic peptide*, ANP), antagonistów receptora dla endoteliny, antagonistów wapnia, prostaglandyny E, aminofiliny i teofiliny, dopaminy oraz fenoldopamu w prewencji CIN nie zostały udowodnione. Ponadto, szereg z powyżej wymienionych czynników

powoduje wręcz pogorszenie czynności nerek u pacjentów poddawanych zabiegom koronarografii/PCI [42]. Aktualnie również nie zaleca się forsowania diurezy poprzez podawanie środków moczopędnych, takich jak mannitol czy furosemid jako profilaktyki wystąpienia nefropatii pokontrastowej, gdyż powodują one pogorszenie czynności nerek [59].

Jedynym powszechnie zalecanym postępowaniem zapobiegającym wystąpieniu CIN jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, jednak takie przygotowanie pacjentów do zabiegów koronarografii/PCI nie zawsze jest możliwe ze względu na pilny tryb wykonania badania inwazyjnego u pacjentów z ACS. U pacjentów z HF podawanie płynów jest przeciwwskazane ze względu na często występujące cechy przewodnienia. Ponadto optymalne nawadnianie chorego nie eliminuje całkowicie ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia CIN. Badanie wielu środków farmakologicznych, mających obniżyć ryzyko wystąpienia CIN dało mierne efekty, a czasami powodowało wręcz pogorszenie czynności nerek.

1.4. CVVH w prewencji CIN

Jako alternatywę w przygotowaniu pacjentów z zaawansowaną HF do kardiologicznego badania inwazyjnego można zastosować ciągłą żylną-żylną hemofiltrację (*ang. continuous veno-venous hemofiltration, CVVH*). Hemofiltracja jest procedurą kontrolowaną oraz przewidywalną, nakierowaną na likwidację retencji płynów oraz zmniejszenie objawów zastojów. CVVH powoduje zmniejszenie żylnego zastojów nerkowego, poprawiając tym samym hemodynamikę nerek [3]. Zastosowanie hemofiltracji powoduje stopniowe zmniejszenie ciśnienia w prawym przedsionku, obniżenie ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, wzrost objętości wyrzutowej i rzutu serca bez negatywnego wpływu na częstość pracy serca, ciśnienie systemowe czy też opory obwodowe [60, 61, 62]. Gigliolli i wsp. w swojej pracy wykazali, że u pacjentów z HF i cechami przewodnienia poza pozytywnymi skutkami hemodynamicznymi hemofiltracja poprawia kurczliwość lewej komory [62]. Już w 1997 roku grupa badaczy opisała zmiany neurohormonalne zachodzące po zabiegu CVVH

stosowanym w sytuacji, kiedy to prawdopodobnie hipoperfuzja i/lub zastój narządowy redukuje eliminację noradrenaliny z krwiobiegu, a tym samym przyczyniają się do wzrostu stężenia reniny i aldosteronu. Autorzy udowodnili, że ultrafiltracja poprzez istotną redukcję wolemii powoduje obniżenie aktywności neurohormonalnej [63].

CVVH jest zabiegiem pozwalającym w kontrolowany sposób wpływać na zmiany wolemii [61] i są przesłanki sugerujące jej pozytywny wpływ na rokowanie u pacjentów z HF. Badanie randomizowane z zastosowaniem ultrafiltracji u pacjentów z umiarkowaną HF wykazało pozytywne skutki odległe nawet pojedynczej sesji. Poza poprawą parametrów hemodynamicznych oraz poprawą wydolności oddechowej tuż po zabiegu, obserwowano utrzymujący się odległy pozytywny efekt w 6-miesięcznej obserwacji [64].

Spodziewane korzyści stosowania CVVH w prewencji CIN można wiązać z możliwością szybkiej oraz bezpiecznej wymiany płynów z uzyskaniem optymalnego stanu nawodnienia pacjenta bez ryzyka wystąpienia przeciążenia objętościowego. Należy zauważyć, że procedura CVVH nie powoduje destabilizacji hemodynamicznej pacjenta [61], co jest bardzo istotne w warunkach zaawansowanej HF, szczególnie u pacjentów z ACS. Nie mniej ważnym aspektem jest zdolność CVVH do eliminacji z krwiobiegu środków cieniujących [65]. Bezpośrednie usuwanie z krwiobiegu kontrastu oraz jego rozcieńczenie poprzez infuzję płynu substytucyjnego w trakcie zabiegu CVVH obniża stężenie środków cieniujących we krwi, tym samym obniżając ich bezpośredni efekt nefrotoksyczny [61].

CVVH należy do ciągłych technik leczenia nerkozastępczego. W tej metodzie najważniejszym sposobem eliminowania toksyn jest konwekcja, czyli usuwanie wraz z wodą substancji w niej rozpuszczonych. Duża objętość uzyskiwanego ultrafiltratu stwarza konieczność podania płynu reinfuzyjnego, tzw. substytucyjnego. Płyn ten może być podawany przed filtrem (tryb predylucji) lub za filtrem (tryb postdylucji), a jego objętość jest uzależniona od planowanego stopnia nawodnienia pacjenta [66]. Metoda ta pozwala na precyzyjną kontrolę szybkości i objętości ultrafiltracji, jak również ilości podanego płynu substytucyjnego. Dzięki temu prawidłowo prowadzona hemofiltracja jest efektywna i bezpieczna.

Jednym z pierwszych istotnych badań z randomizacją, porównujących skuteczność stosowania ultrafiltracji ze standardowym leczeniem diuretycznym u pacjentów z HF było badanie UNLOAD [67]. Wykazało ono przewagę ultrafiltracji nad terapią moczopędną w efektywności redukcji wagi ciała poprzez skuteczniejsze odwodnienie pacjenta w ciągu 48 godzin, bez pogorszenia czynności nerek. Efekt ten przekładał się na redukcję częstości hospitalizacji oraz nieplanowanych wizyt ambulatoryjnych w obserwacji odległej [67].

Odmienne wyniki zaobserwowano w badaniu CARRESS-HF, oceniającym wpływ ultrafiltracji na czynność nerek w porównaniu do farmakoterapii u pacjentów z AHF oraz cechami przewodnienia i współistniejącym zaburzeniem funkcji nerek. Wykazano przewagę stosowania leczenia diuretykami nad terapią nerkozastępczą. Badanie wykazało, że stosowanie leczenia moczopędnego w większym stopniu zapobiega wzrostowi stężenia kreatyniny w pierwszych dobach hospitalizacji, natomiast u pacjentów ze stosowaną ultrafiltracją obserwowano większą liczbę zdarzeń niepożądanych [68]. Badanie CARRESS-HF było jednak krytykowane z uwagi na zastosowany nieoptymalny protokół CVVH.

W opublikowanym w 2014 roku badaniu CUORE autorzy porównali terapię standardową z ultrafiltracją u pacjentów z ciężką zastoinową HF [69]. W jednorocznej obserwacji stwierdzono zmniejszenie częstości ponownych hospitalizacji z powodu HF w grupie ultrafiltracji. Pacjenci ci cechowali się ponadto stabilną funkcją nerek oraz niższym poziomem NT-proBNP w porównaniu z pacjentami w grupie leczonej standardowo [69].

Celem uzyskania jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o skuteczność ultrafiltracji zostało zaprojektowane wieloośrodkowe badanie AVOID-HF [70]. Ze względu na trudności z rekrutacją chorych zamiast planowanych 810 pacjentów ze zdekompensowaną HF ostatecznie włączono ich jedynie 224. Pomimo tego badanie to wciąż pozostaje największą randomizowaną próbą w tym wskazaniu. Autorzy porównywali skuteczność ultrafiltracji z leczeniem standardowym u pacjentów ze zdekompensowaną AHF. Podobnie jak większość wcześniej przeprowadzonych badań, AVOID-HF potwierdziło skuteczność ultrafiltracji w szybkim oraz bezpiecznym

odwadnianiu pacjentów, natomiast nie przełożyło się to na mniejszą ilość zdarzeń niepożądanych ani na poprawę czynności nerek. Badacze stwierdzili nieznamienny trend w kierunku lepszego rokowania pacjentów w ramieniu ultrafiltracji. Podobnie jak w badaniu CARRESS-HF, u pacjentów poddawanych zabiegowi ultrafiltracji obserwowano nieco większą częstość zdarzeń niepożądanych [70].

Jak wynika z przeprowadzonych badań, zastosowanie CVVH u pacjentów z HF jest niewątpliwie skuteczne w szybkim, kontrolowanym oraz bezpiecznym odwadnianiu pacjentów. W części badań efekt ten przekładał się na poprawę czynności nerek i rokowania pacjentów, ale wnioski z badania CARRESS-HF były przeciwne. We wszystkich badaniach stwierdzono, że pacjenci poddawani zabiegom ultrafiltracji w nieco większym stopniu są narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zatem należy zachować szczególną ostrożność kwalifikując pacjentów do terapii nerkozastępczej.

Poza zastosowaniem hemofiltracji u osób z rozpoznaniem zdekompensowanej HF istnieje druga duża grupa pacjentów, która może odnieść korzyści ze stosowania terapii nerkozastępczej. Są to pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, którzy są poddawani zabiegom z użyciem środków kontrastowych. Wówczas hemofiltracja może mieć znaczenie jako terapia prewencyjna, mająca na celu zapobiec wystąpieniu CIN.

Już w 2004 roku Marenzi i współbadacze wykazali pozytywny efekt CVVH w zapobieganiu CIN u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych zabiegom koronarografii/PCI. Zastosowanie hemofiltracji łączyło się ponadto z poprawą rokowania wewnątrzszpitalnego oraz odległego [71]. Opisane pozytywne skutki CVVH w prewencji CIN potwierdziły kolejne badania dotyczące zastosowania hemofiltracji u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [72, 73]. Autorzy stwierdzili, że największe korzyści odnieśli pacjenci, u których zabieg CVVH został rozpoczęty 6h przed wykonaniem kardiologicznej procedury inwazyjnej i był prowadzony około 18 do 24h po zakończeniu koronarografii/PCI. Badacze wykazali, że w tej grupie pacjentów istotnie rzadziej występowała nefropatia pokontrastowa, pacjenci nie wymagali hemodializ oraz istotnie obniżyła się śmiertelność wewnątrzszpitalna [72].

Grupa Choi i wsp. postanowiła porównać skuteczność okołozabiegowej (zaczynającej się 6h przed koronarografią/PCI i trwającą około 24h po kardiologicznym zabiegu interwencyjnym) i równoczesnej (zaczynającej się tuż po podaniu kontrastu i trwającej 30 min. po zabiegu) hemofiltracji w prewencji CIN u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [74]. Ryzyko wystąpienia CIN w obu grupach było porównywalne. Badanie wykazało natomiast przewagę równoczesnego zabiegu CVVH w 30-dniowej ochronie nerek.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach zabiegi CVVH były stosowane głównie u pacjentów z HF, z zamiarem osiągnięcia skutecznego odwodnienia lub u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych zabiegom kardiologicznym z użyciem kontrastu celem zapobiegania wystąpieniu CIN. Tymczasem prowadzenie pacjentów z zaawansowanym zespołem sercowo–nerkowym, szczególnie w przebiegu ACS poddawanych procedurom z użyciem środków kontrastowych, pozostaje dużym wyzwaniem. Ze względu na brak dużych badań randomizowanych dotyczących zastosowania technik nerkozastępczych w leczeniu pacjentów z HF, aktualne wytyczne nie zalecają stosowania hemofiltracji w rutynowej opiece nad pacjentem [28]. Dopiero w 2015 roku, w trakcie realizacji niniejszej pracy doktorskiej, grupa badaczy z Mediolanu na czele z G. Marenzi przeprowadziła badanie interwencyjne, mające na celu porównanie zastosowania ciągłej żylny-żylny hemodiafiltracji (*ang. continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF*) i standardowej terapii u pacjentów z ACS oraz współistniejącą niewydolnością serca i nerek poddawanych kardiologicznym zabiegom interwencyjnym w trybie pilnym [75]. U 30 pacjentów przyjętych z powodu ACS (STEMI oraz NSTEMI-ACS) po zabiegu koronarografii/PCI wykonano zabieg CVVHDF trwający około 3h. Jako grupę kontrolną dobrano 30 pacjentów z ACS, dopasowaną do płci, wieku oraz czynników ryzyka CIN. Autorzy wykazali mniejszą częstość wystąpienia CIN oraz stosowania dializoterapii u pacjentów w ramieniu CVVHDF, jak również obniżenie wewnątrzszpitalnej i jednorocznej śmiertelności w tej grupie [75]. W dostępnej literaturze brak jest innych badań dotyczących tego zagadnienia.

Jak wynika z powyższych rozważań, pacjenci ze współistniejącą chorobą serca i nerek poddawani kardiologicznym zabiegom kontrastowym stanowią populację

chorych szczególnie narażonych na wystąpienie CIN. Nabiera to jeszcze większego znaczenia w przypadku chorych przyjmowanych z objawami ACS. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny wpływu CVVH na ryzyko wystąpienia CIN oraz rokowanie u pacjentów z zaawansowanym CRS, narażonych na negatywny wpływ stosowania środków kontrastowych w przebiegu ACS.

2. CELE PRACY

1. Ustalenie zmian stężeń laboratoryjnych markerów niewydolności nerek i niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca poddawanych angioplastyce wieńcowej w osłonie ciągłej żylna-żylna hemofiltracji oraz u pacjentów, u których nie stosowano CVVH.
2. Ocena ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej u pacjentów poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej w osłonie CVVH w odniesieniu do pacjentów leczonych PCI, u których stosowano standardową profilaktykę CIN.
3. Ocena bezpieczeństwa stosowania CVVH u pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca poddawanych zabiegom z użyciem radiologicznych środków kontrastowych.
4. Próba identyfikacji grup pacjentów szczególnie narażonych na powikłania zabiegu CVVH.
5. Ocena rokowania odległego u pacjentów poddanych CVVH i leczeniu zachowawczemu.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Grupa badana

Badaną grupę stanowili kolejni pacjenci spełniający poniższe kryteria włączenia i niespełniający kryteriów wykluczających.

Kryteria włączenia

- wiek powyżej 18 r.ż.
- przewlekła niewydolność serca w klasie NYHA II, III lub IV
- dysfunkcja skurczowa lewej komory ($EF \leq 45\%$)
- stężenie NT-proBNP ≥ 800 pg/mL
- przewlekła choroba nerek (stadium III-IV wg NKF-K/DOQI)
- diagnostyka/leczenie interwencyjne z użyciem kontrastu jodowego

Kryteria wykluczające

- wstrząs kardiogeny
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 90 mmHg
- przewlekła dializoterapia z powodu niewydolności nerek
- ciężka niewydolność wątroby
- znane zaburzenia krzepnięcia i/lub trombocytopenia (płytki krwi < 50 G/l)
- proces nowotworowy z oczekiwanym czasem przeżycia poniżej 1 roku
- ciąża
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu

W roku 2012 w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii UJ CM (ZHiA) wprowadzono metodę CVVH, którą rutynowo stosowano u pacjentów z wysokim ryzykiem CIN przed zabiegami PCI i w okresie okołozabiegowym. W Klinice Choroby Wieńcowej UJ CM (KChW) w analogicznym okresie nie stosowano tej metody.

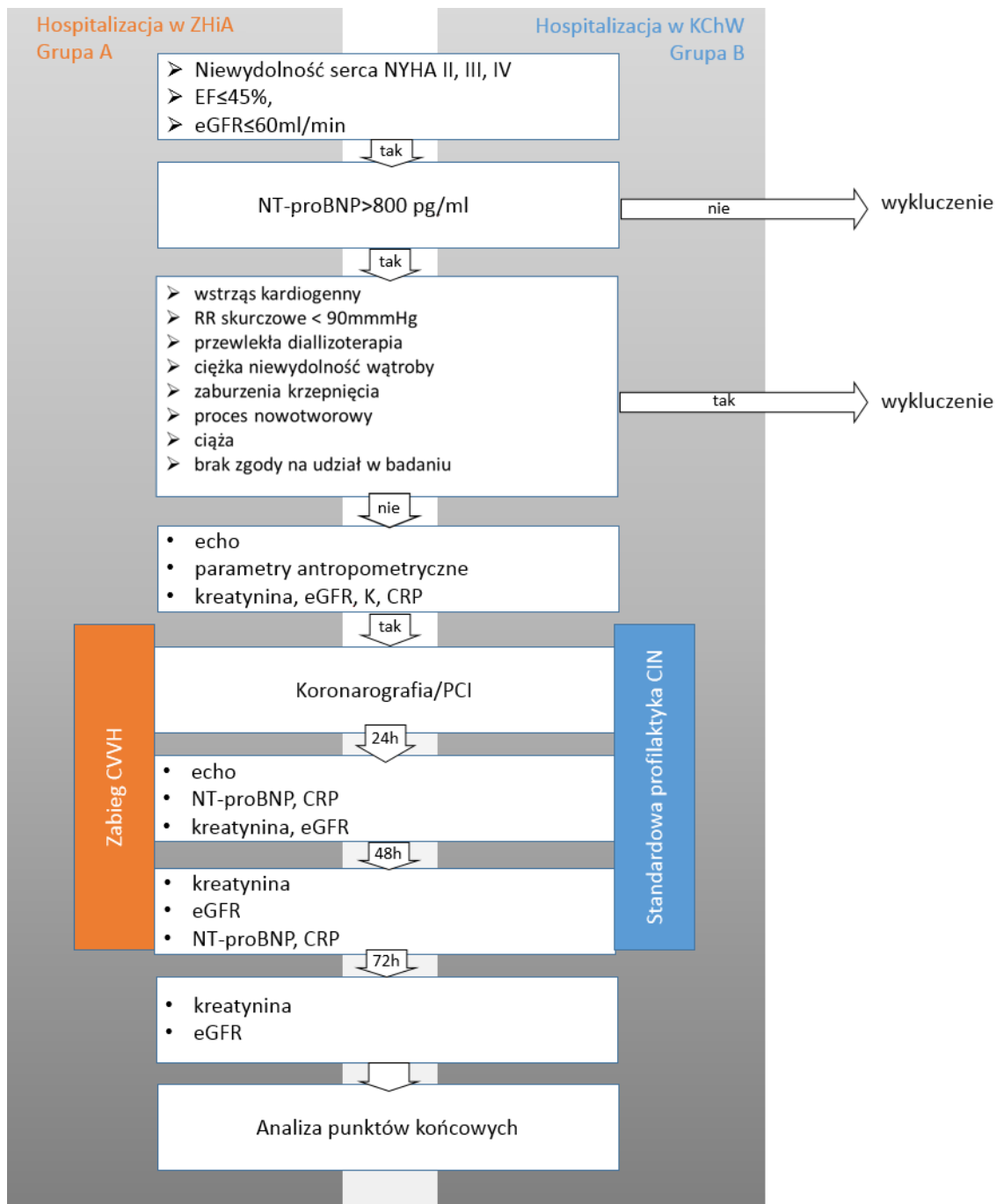
Grupę A (CVVH) stanowili kolejni pacjenci hospitalizowani w ZHiA w okresie od kwietnia 2012 roku do lutego 2013 roku, leczeni za pomocą programu CVVH. Do grupy A włączono początkowo 29 pacjentów, z których końcowej analizie poddano 26 chorych.

Grupę B (Kontrolną) stanowili kolejni pacjenci hospitalizowani w KChW w latach 2012 – 2013. Żaden z nich nie był leczony za pomocą CVVH ze względu na niedostępność tej metody w tej Klinice. Do grupy B zakwalifikowano 26 pacjentów. Łącznie w badaniu wzięło udział 55 pacjentów, z których do końcowych analiz zakwalifikowano 52.

Badanie nie było *sensu stricte* badaniem randomizowanym, trudnym do realizacji w ramach pracy doktorskiej, jednak z uwagi na losowy tryb przyjmowania pacjentów do w/w dwóch oddziałów można przyjąć, że przydział do grup był przypadkowy.

Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej UJ CM (nr KBET/42/B/2012 z dnia 23 lutego 2012 roku). Przed włączeniem do badania pacjenci uzyskiwali wyczerpującą informację dotyczącą badania, jego celu, możliwych sposobach leczenia oraz planowanych dodatkowych czynnościach, wykonywanych w ramach programu. Każdy pacjent podpisał Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu.

Schemat badania



Rycina 1. Schemat rekrutacji pacjentów i wykonywania badań diagnostycznych w obu grupach

3.2. Metodologia badań

3.2.1. Ocena kliniczna chorych

Podczas wizyty kwalifikującej u każdego pacjenta zebrano dane demograficzne oraz przeprowadzono:

1. Badanie podmiotowe dotyczące:
 - aktualnych dolegliwości
 - czynników ryzyka miażdżycy (nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej),
 - choroby niedokrwiennej serca (klasa CCS, liczba przebytych zawałów mięśnia serca, czas trwania choroby),
 - objawów miażdżycy w zakresie innych obszarów naczyniowych
 - niewydolności serca (aktualny stan pacjenta oraz nasilenie dolegliwości z uwzględnieniem klasy NYHA, czasu trwania objawów i liczby hospitalizacji z powodu dekompensacji układu krążenia),
 - chorób nerek, wątroby, zaburzeń krzepnięcia oraz chorób nowotworowych.
2. Badanie przedmiotowe, w tym:
 - parametry antropometryczne: wzrost [cm], masa ciała [kg], na których podstawie obliczono powierzchnię ciała (BSA - *ang. body surface area*) [m²],
 - ciśnienie tętnicze [mmHg] oraz częstość rytmu serca [min⁻¹] w spoczynku, w pozycji leżącej,
3. spoczynkowy zapis EKG z oceną rodzaju rytmu i jego częstości, szerokości zespołów QRS, obecności zaburzeń rytmu.

Wszystkie wyżej wymienione parametry zostały ocenione w odpowiednich odstępach czasu według schematu graficznego, przedstawionego na Ryc. 1.

3.2.2. Badania laboratoryjne

Wszystkie badania zostały wykonane w Laboratorium Analitycznym Ośrodka Nowoczesnej Diagnostyki Laboratoryjnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II zgodnie ze standardowymi procedurami analitycznymi. Sprzęt pomiarowy oraz metody diagnostyczne posiadały wszystkie obowiązujące certyfikaty jakości. Badania laboratoryjne pacjentów były oznaczane z krwi żyłnej, pobieranej przy przyjęciu oraz w różnych odstępach czasu, zgodnie ze schematem graficznym badania.

- morfologia krwi, w tym stężenie hemoglobiny (Hb, g/dl), hematokryt (Ht, %), liczba erytrocytów (RBC, T/l), leukocytów (WBC, G/l), płytek krwi (PLT, G/l)
- stężenie potasu w surowicy (mmol/l)
- stężenie NT-proBNP w osoczu (pg/ml)
- stężenie kreatyniny w surowicy ($\mu\text{mol/l}$)
- stężenie CRP (*ang. C Reactive Protein*, białko C-reaktywne, mg/l)
- eGFR (*ang. estimated glomerular filtration rate*, współczynnik przesączania kłębuszkowego, ml/min/1,73m^2), obliczony w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy za pomocą wzoru MDRD (*ang. the Modification of Diet in Renal Disease Study*).

Schemat pobrań laboratoryjnych krwi

Tabela 1. Schemat pobrań laboratoryjnych krwi.

Nazwa badania	0h	24h	48h	72h
morfologia	X			
Potas	X			
NT-proBNP	X	X	X	
CRP	X	X	X	
kreatynina	X	X	X	X

Definicja nefropatii pokontrastowej

Za nefropatię pokontrastową, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, uznano wzrost stężenia kreatyniny o 0,5 mg/dl (44,2 $\mu\text{mol/l}$) i/lub powyżej 25% w stosunku do poziomu wyjściowego w 72 godzinie po narażeniu na kontrast, pod warunkiem braku alternatywnej przyczyny ostrego uszkodzenia nerek.

3.2.3. Badanie echokardiograficzne

U wszystkich pacjentów wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne (ang. transthoracic echocardiogram, TTE) za pomocą aparatu GE Vivid i, oceniając wyjściową frakcję wyrzutową lewej komory. Ponadto, celem oceny bezpieczeństwa stosowania oraz wpływu procedury CVVH na wybrane parametry hemodynamiczne, u pacjentów z grupy A zmierzono szereg parametrów echokardiograficznych przed rozpoczęciem procedury CVVH oraz tuż po zakończeniu leczenia nerkozastępczego. Oceniane parametry echokardiograficzne nie były kompletne ze względu na brak odpowiedniej jakości okna akustycznego i utrudnione warunki techniczne badania. Przed zabiegiem inwazyjnym prawie u połowy chorych obserwowano cechy ostrego obrzęku płuc, co uniemożliwiało przyjęcie przez nich pozycji leżącej na lewym boku. Po zabiegu inwazyjnym oraz zakończeniu procedury CVVH wszyscy pacjenci znajdowali się w wymuszonej pozycji leżącej na wznak z założonym opatrunkiem uciskowym w okolicy tętnicy udowej wspólnej, co również utrudniało wykonanie kompletnego badania TTE.

Oceniane parametry echokardiograficzne:

- LVEF
- LVEDV (ang. *Left Ventricular End-Diastolic Volume*, objętość końcoworozkurczowa lewej komory, ml) oraz LVEDVI (ang. *Left Ventricular End-Diastolic Volume Index*, zindeksowana objętość końcoworozkurczowa lewej komory, ml/m^2)

- LVESV (*ang. Left Ventricular End-Systolic Volume*, objętość końcowoskurczowa lewej komory, ml) oraz LVESVI (*ang. Left Ventricular End-Systolic Volume Index*, zindeksowana objętość końcowoskurczowa lewej komory, ml/m²)
- IVC (*ang. inferior vena cava*, żyła próżna dolna) - średnica żyły mierzona podczas wdechu oraz wydechu, mm
- MR (*ang. mitral regurgitation*, niedomykalność zastawki mitralnej) oceniona ilościowo oraz przyporządkowana zgodnie z wytycznymi do kryteriów niedomykalności łagodnej, umiarkowanej lub ciężkiej [76]
- wybrane parametry hemodynamiczne opisujące funkcję skurczową lewej komory: SV (*ang. stroke volume*, objętość wyrzutowa, ml), CO (*ang. cardiac output*, rzut serca, L/min) oraz CI (*ang. cardiac index*, wskaźnik sercowy, L/min/m²) [76].

3.2.4. Standardowa terapia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Przewlekłe leczenie farmakologiczne niewydolności serca było prowadzone zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi PTK/ESC [28]. U wszystkich pacjentów stosowano ACEi/ARB, β -adrenolityki, antagonistę aldosteronu i diuretyki. U chorych z rozpoznaniem ACS lub po zabiegu PCI stosowano ponadto podwójną terapię przeciwplatekową, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [27, 77].

- **β -adrenolityki:** w terapii przewlekłej w okresie przedszpitalnym u wszystkich pacjentów z obu grup badanych stosowano leczenie β -adrenolityczne. U chorych, u których przy przyjęciu obserwowano zaostrzenie niewydolności serca pod postacią obrzęku płuc, hipotonię lub bradykardię (46,1% pacjentów z grupy A oraz 11,5% pacjentów z grupy B) czasowo wstrzymano podawanie β -blokera, leczenie to przywracano po wstępnej stabilizacji hemodynamicznej.
- **ACE-inhibitory:** w terapii przewlekłej u 21 pacjentów z grupy A (80,8%) stosowano ACEi, przy czym zalecaną docelową dawkę leku udało się osiągnąć jedynie u 28,6% leczonych ze względu na niewydolność nerek. U 5 pacjentów

ACEi nie były stosowane z uwagi na zaawansowaną chorobę nerek oraz hiperkaliemię.

W grupie B u 24 pacjentów (92,3%) przewlekłe stosowano ACEi, z czego zalecaną docelową dawkę leku osiągnięto jedynie u 33,3% chorych, ze względu na przewlekłą chorobę nerek. U 2 pacjentów nie podjęto terapii ACEi z uwagi na zaawansowaną niewydolność nerek oraz hiperkaliemię.

- **MRA:** u 9 pacjentów z grupy A (34,6%) stosowano antagonistę aldosteronu w dawce docelowej, podczas gdy u 46,2% chorych nie zastosowano tej terapii ze względu na przewlekłą chorobę nerek oraz u 19,2% ze względu na hiperkaliemię. W grupie B u 9 pacjentów (34,6%) w terapii przewlekłej stosowano leki z grupy MRA w dawkach docelowych, u 26,9% nie podjęto tej terapii ze względu na przewlekłą chorobę nerek, a u 11,6% z powodu hiperkaliemii. U 26,9% chorych nie było wskazań do terapii MRA.
- **Diuretyki pętłowe:** u 19 pacjentów z grupy A (73,1%) oraz u 24 pacjentów z grupy B (92,3%) w terapii przewlekłej niewydolności serca stosowano diuretyki pętłowe.

U wszystkich pacjentów z obu grup badanych poza niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową rozpoznano również chorobę niedokrwinną serca, a u 73,1% chorych z grupy A oraz u 76,9% chorych z grupy B stwierdzono ostry zespół wieńcowy. W związku z tym wszyscy pacjenci obu grup badanych poza powyższą terapią byli leczeni aspiryną oraz statyną. Chorzy z objawami ACS otrzymywali ponadto tienopirydynę.

1. standardowa terapia w okresie okołozabiegowym (pacjenci grupy B)

U pacjentów poddawanych zabiegom planowym okres okołozabiegowy był definiowany jako czas obejmujący 6h przed zabiegiem z użyciem środków kontrastowych, sam zabieg koronarografii/PCI oraz pierwsze 24h po tym zabiegu. U chorych przyjmowanych w trybie pilnym z rozpoznaniem ACS początek okresu okołozabiegowego był określany jako moment przyjęcia do szpitala, a za okres

okołozabiegowy przyjmowano oprócz zabiegu koronarografii/PCI pierwsze 24h po zabiegu.

U 61,5% pacjentów z grupy B, u których nie stwierdzono cech zastoju w krążeniu płucnym (obrzęk płuc bądź trzeszczenia przypadkowe) stosowano dożylną infuzję 0,9% chlorku sodu w dawce 1 ml/kg/h w okresie okołozabiegowym.

U pozostałych 38,5% pacjentów, u których stwierdzono zaostrzenie niewydolności serca pod postacią obrzęku płuc (30%) lub trzeszczeń przypadkowych w badaniu fizykalnym (70%) w pierwszym etapie uzyskiwano stabilizację stanu pacjenta poprzez stosowanie dożylnych diuretyków pętlowych. U pacjentów z ciśnieniem tętniczym skurczowym powyżej 110 mmHg dodatkowo stosowano nitroglicerynę we wlewie dożylnym. Wszyscy pacjenci na czas zabiegu mieli założony cewnik Foley'a do pęcherza moczowego. Po stabilizacji stanu pacjenta wykonywano procedurę hemodynamiczną, podczas której stosowano infuzję 0,9% NaCl w powolnym wlewie dożylnym w objętości 500 ml. Wlew był kontynuowany po zabiegu pod kontrolą diurezy oraz stabilności hemodynamicznej pacjenta.

2. ciągła żylna-żylna hemofiltracja (pacjenci grupy A)

Pacjenci grupy A w okresie okołozabiegowym byli poddawani zabiegowi CVVH. U wszystkich chorych podczas wykonania zabiegu koronarografii/PCI nakłuwano tętnicę udową wspólną oraz kontralateralną żyłę udową wspólną celem wprowadzenia cewnika do CVVH. Podczas procedury CVVH wykorzystywano dwukanałowe silikonowe cewniki do hemofiltracji firmy Fresenius Medical Care o średnicy 13,5 Fr z podłączonym w kanale żylnym przelotowym mandrynem z końcówkami typu Luer o długościach 24 cm. Zabieg CVVH rozpoczynano na sali zabiegowej tuż przed podaniem pierwszej dawki kontrastu i kontynuowano przez około 24h po zabiegu.

Parametry CVVH

- tryb – postdylucja
- przepływ krwi – ok. 150-200 ml/min

- przepływ płynu substytucyjnego – 30 ml/kg/h
- antykoagulacja za pomocą heparyny niefrakcjonowanej
- ultrafiltracja uzależniona od stopnia przewodnienia pacjenta. U pacjentów bez cech zaostżenia niewydolności serca funkcja ultrafiltracji była wyłączona. U chorych z cechami obrzęku płuc bądź z trzeszczeniami przypadstawnymi w badaniu fizykalnym w początkowej fazie wyrównywano stan pacjenta, ustawiając parametry ultrafiltracji na 15-20 ml/kg/h. Po stabilizacji stanu chorego ultrafiltracje utrzymywano na poziomie 1-2 ml/kg/h przez cały okres zabiegu. Schemat zabiegu CVVH przedstawiono na Ryc. 2.

Zabieg CVVH wykonywano za pomocą sprzętu firmy Fresenius Medical Care:

- aparat do ciągłych technik nerkozastępczych
- zestaw do CVVH, składający się z:
 - ✓ hemofiltera z polisulfonową błoną półprzepuszczalną o powierzchni dyfuzyjnej 1,4 m²
 - ✓ kasety integrującej dreny krwi z drenem filtracyjnym wraz z akcesoriami do wypełniania i płukania układu
 - ✓ drenu substytucyjnego z przyłączami wlotowymi typu Safe Lock, zbiornikiem podgrzewacza, zaworem zwrotnym i przyłączem wylotowym typu Luer
- worki na filtrat 10l z zaworem spustowym, inny drobny osprzęt
- płyn substytucyjny, zawierający sód w stężeniu 140 mmol/l, potas - 4 mmol/l, wapń 1.5 mmol/l, magnez - 0,5 mmol/l, dwuwęglany - 35 mmol/l, chlorki 120 mmol/l. Płyn substytucyjny był dostarczany w dwukomorowych workach, w których jony wodorowęglanowe były oddzielone od jonów wapnia i magnezu. Płyny te były łączone bezpośrednio przed procedurą CVVH.

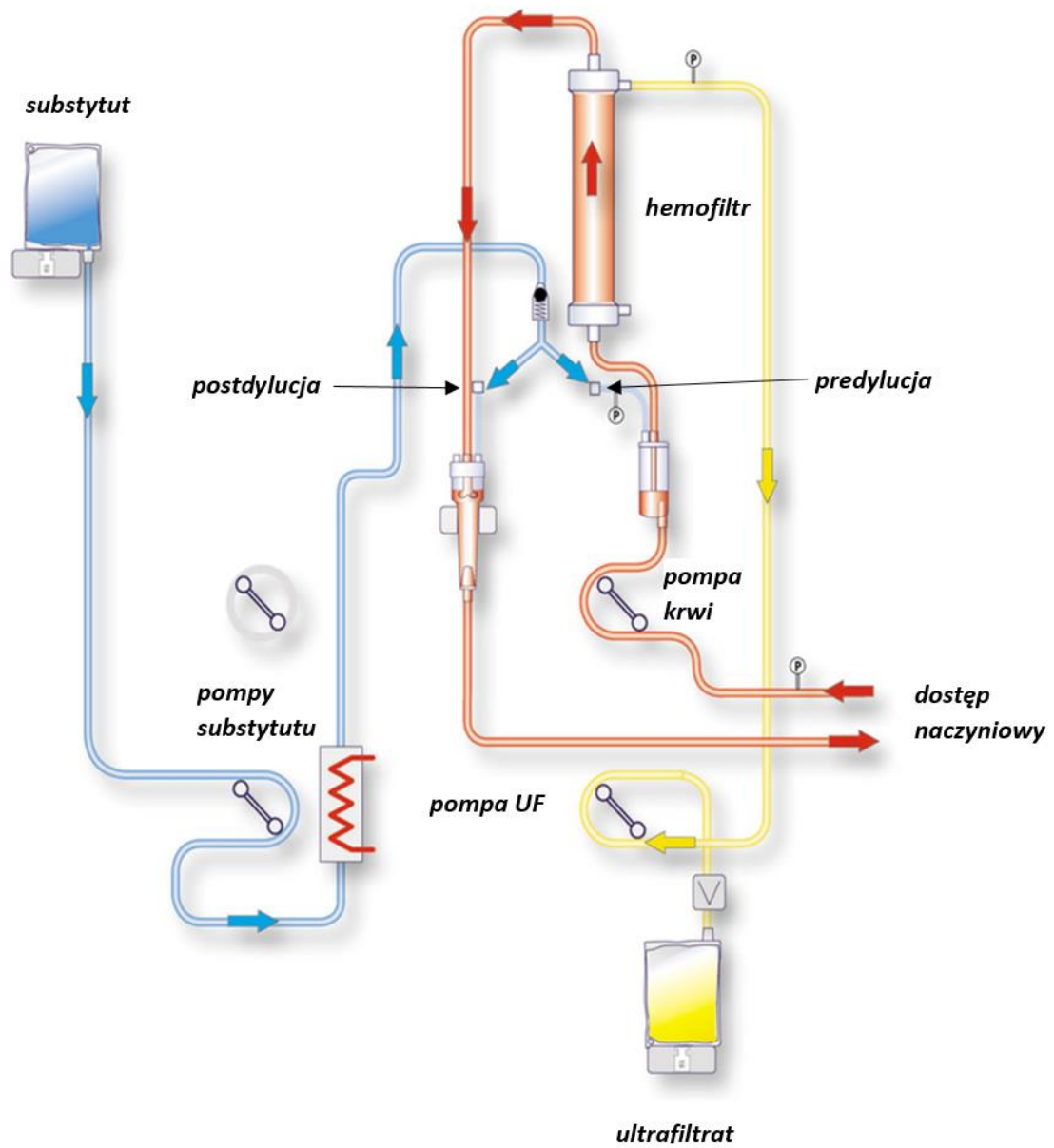
W trakcie zabiegu CVVH stosowano antykoagulację heparyną niefrakcjonowaną (*ang. unfractionated heparin*, UFH). UFH podawano we wlewie ciągłym, kontrolując w

trakcie terapii czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*ang. activated partial thromboplastin time, APTT*) lub aktywowany czas krzepnięcia (*ang. activated clotting time, ACT*). Celem zapewnienia skutecznej antykoagulacji APTT utrzymywano w granicach 80-100 sek. a ACT 180-200 sek. ACT/APTT były oznaczane co 6h poprzez pobranie krwi z linii „tętnicznej” drenów do CVVH.

Wszyscy pacjenci z grupy A byli nawadniani poprzez wlew dożylny 0,9% NaCl w dawce 1 ml/kg/h przez cały okres okołozabiegowy. W trakcie stosowania terapii CVVH czasowo odstawiano leczenie diuretyczne.

Po zakończonym zabiegu hemofiltracji, po normalizacji ACT/APTT pacjentom usuwano wkłucia tętnicze oraz żyłne oraz zakładano opatrunek uciskowy. Przez ten okres czasu wszyscy chorzy byli unieruchomieni w pozycji leżącej na wznak.

Schemat CVVH



Rycina 2. Schemat CVVH

3.2.5. Obserwacja grupy badanej i punkty końcowe

Obserwacja obejmowała w obu grupach cały okres szpitalny oraz okres po wypisie ze szpitala, maksymalnie 42 miesiące, średnio 31,5 miesiąca od włączenia do badania. Informacje na temat punktów końcowych zostały zgromadzone poprzez bezpośrednie monitorowanie stanu zdrowia pacjentów do momentu wypisu ze szpitala, a następnie poprzez wizytę telefoniczną przeprowadzoną z pacjentem lub jego rodziną.

Oceniane były następujące punkty końcowe w 3,5-letniej obserwacji:

- wystąpienie nefropatii pokontrastowej
- konieczność stosowania terapii nerkozastępczej (dializoterapii) po wypisie ze szpitala
- zgon z powodów sercowo-naczyniowych
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny

3.3. Opracowanie statystyczne

Celem oceny rozkładu badanych zmiennych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Wartości zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym zostały przedstawione jako średnia \pm odchylenie standardowe (*ang. standard deviation, SD*). Wartości zmiennych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym przedstawiono jako mediana wraz z przedziałem międzykwartylowym (*ang. interquartile range, IQR*). Zmienne kategoryzowane były przedstawione jako liczba i odsetek. W celu porównania dwóch grup niezależnych, uwzględniając rozkład zmiennych, zostały wykorzystane następujące testy statystyczne: test t-Studenta przy rozkładzie normalnym lub test U Manna-Whitney'a przy rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym. Zmienne kategoryzowane były porównywane za pomocą testu χ^2 . Do analizy różnic między kolejnymi badaniami w obrębie tej samej grupy użyto testu t-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz test par Wilcoxon dla zmiennych o charakterze odmiennym od rozkładu normalnego.

W celu oceny korelacji między dwoma zmiennymi zostały obliczone współczynniki korelacji rang Spearmana lub Pearsona, w zależności od rozkładu.

Celem wyodrębnienia niezależnych predyktorów wystąpienia nefropatii pokontrastowej przeprowadzono krokową regresję logistyczną dla CIN jako zmiennej zależnej. W pierwszym etapie wykonano analizę jednoczynnikową. Wszystkie zmienne, których poziom istotności p w analizie jednoczynnikowej wynosił poniżej 0,25 oraz który nie były ze sobą wzajemnie skorelowane zostały włączone do modelu wieloczynnikowego. Poziom α (p) został podniesiony do poziomu 0,25 zgodnie z teorią Hosmer-Lemeshow, aby nie utracić informacji o możliwych czynnikach predykcyjnych, których znamienność była niska w analizie jednoczynnikowej.

Przeprowadzono analizę przeżycia, przyjmując za punkt końcowy zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Wykonano krzywe przeżycia Kaplana-Mayera dla analizowanych grup, z analizą porównawczą wykonaną testem log-rank.

Wartości $p < 0,05$ uznawane były za istotne statystycznie. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu STATISTICA 12.5 (StatSoft Polska).

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

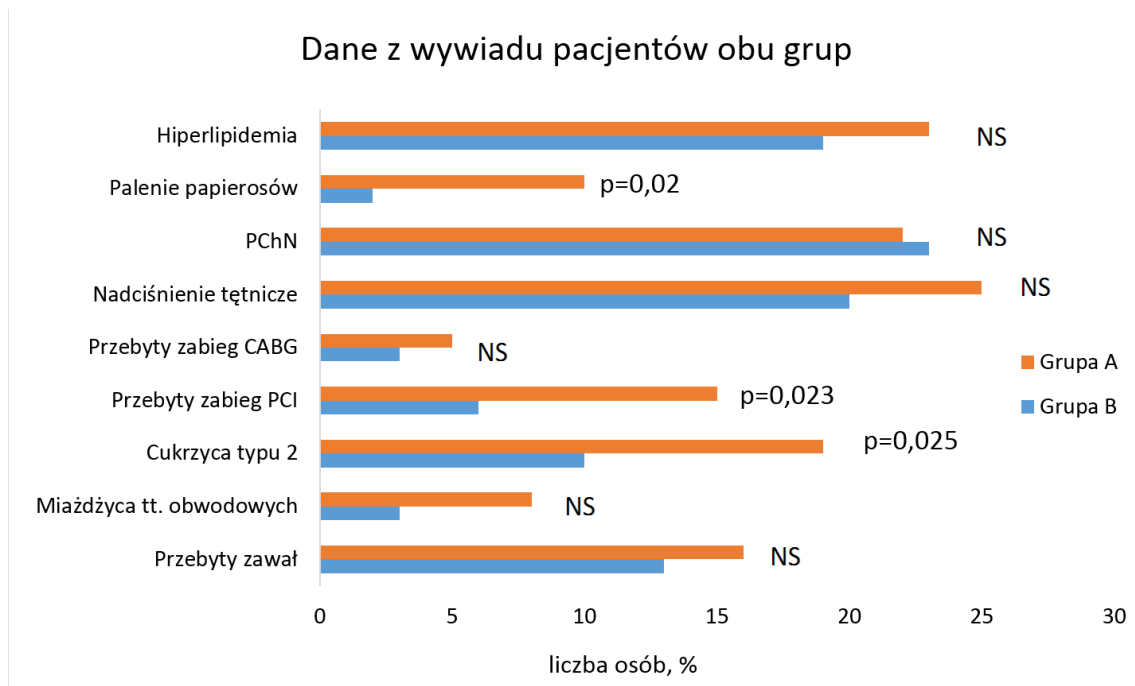
Łącznie w badaniu wzięło udział 55 pacjentów, z których do końcowych analiz zakwalifikowano 52.

Do **grupy A (CVVH)** włączono początkowo 29 pacjentów zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia. Trzech pacjentów wyłączono z badania. Dwóch ze względu na ponowne narażenie na środek kontrastowy, zaś u jednego pacjenta leczenie nerkozastępcze było zmienione z CVVH na ciągłą żylną-żylną hemodializę cytrynianową oraz przedłużone do 7 dni ze względu na wystąpienie bezpośrednio po włączeniu do badania gorączki i stanu septycznego (najprawdopodobniej związanego z uprzednią infekcją a nie z wykonywanymi zabiegami) oraz konieczność wymiany filtra. Analizie poddano pozostałych 26 pacjentów, w tym 10 kobiet i 16 mężczyzn w wieku od 54 do 85 lat, średnio $73,3 \pm 8,2$ lat. Średni czas trwania hospitalizacji wyniósł 8 (6-11) dni. Oprócz niewydolności serca, u 7 pacjentów rozpoznano stabilną dusznicę bolesną, a u pozostałych 19 pacjentów ostry zespół wieńcowy.

Do **grupy B (kontrolnej)** włączono zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia 26 pacjentów, 13 mężczyzn i 13 kobiet, w wieku od 53 do 92 lat, średnio $73,5 \pm 10,2$, u których w okresie okołozabiegowym prowadzono typową profilaktykę CIN, bez zastosowania CVVH. Oprócz niewydolności serca, u 6 pacjentów rozpoznano stabilną dusznicę bolesną, a u 20 ostry zespół wieńcowy. Średni czas trwania hospitalizacji wyniósł 5,5 (5-10) dni.

Obie grupy badane nie różniły się znamienne pod względem wieku, płci oraz parametrów demograficznych (Tabela 2, Ryc. 3). W badanych grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem przebytych zawałów mięśnia serca (61,5% vs. 50%, NS), występowania miażdżycy tętnic obwodowych (30,8% vs. 11,5 %, NS), nadciśnienia tętniczego (96,2% vs. 76,9%, NS), zaburzeń lipidowych (88,5% vs. 23,1%, NS) i przewlekłej choroby nerek (84,6% vs. 88,5%, NS). Pacjenci w grupie A istotnie częściej chorowali na cukrzycę typu 2 (73,1% vs. 38,5%, $p=0,025$), palili papierosy

(38,5% vs. 7,7 %, $p=0,02$) oraz poprzednio przebyli zabieg PCI (57,7% vs. 23,1%, $p=0,023$, Tabela 2, Ryc. 3)



Rycina 3. Dane z wywiadu pacjentów obu grup

Tabela 2a. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów w grupach A i B.

Dane podano jako średnia \pm SD lub jako mediana wraz z IQR w zależności od rozkładu; liczba (n) i odsetek w danej grupie (%).

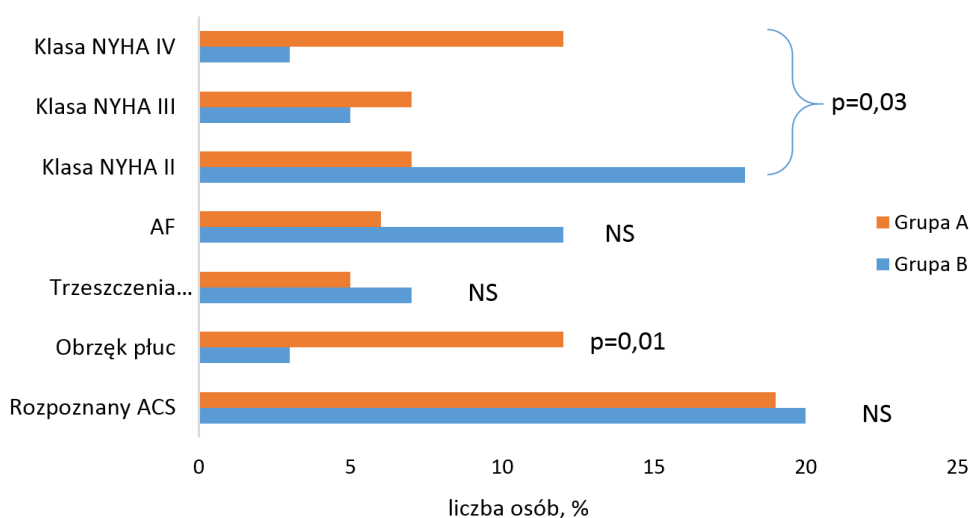
Zmienne		Grupa A (CVVH)	Grupa B (Kontrolna)	p
Wiek	[lata]	73,3 \pm 8,2	73,5 \pm 10,2	0,92
Waga	[kg]	81,9 \pm 18,4	80,3 \pm 16,2	0,77
Wzrost	[cm]	166,3 \pm 9,5	167,9 \pm 9,8	0,6
BSA	[m ²]	1,94 \pm 0,26	1,91 \pm 0,18	0,76
Płeć męska	n [%]	16 (61,5)	13 (50)	0,4
Dane z wywiadu				
Przebyty zawał serca	n [%]	16 (61,5)	13 (50,0)	0,58
Miażdżyca tt. obwodowych	n [%]	8 (30,8)	3 (11,5)	0,17
Cukrzyca typu 2	n [%]	19 (73,1)	10 (38,5)	0,025
Przebyty zabieg PCI	n [%]	15 (57,7)	6 (23,1)	0,023
Przebyty zabieg CABG	n [%]	5 (19,2)	3 (11,5)	0,7
Nadciśnienie tętnicze	n [%]	25 (96,2)	20 (76,9)	0,1
Przewlekła choroba nerek	n [%]	22 (84,6)	23 (88,5)	1,0
Palenie papierosów	n [%]	10 (38,5)	2 (7,7)	0,02
Hiperlipidemia	n [%]	23 (88,5)	19 (73,1)	0,29
Stan kliniczny przy przyjęciu				
Ostry zespół wieńcowy	n [%]	19 (73,1)	20 (76,9)	1,0
Obrzęk płuc	n [%]	12 (46,1)	3 (11,5)	0,01
Trzeszczenia nad polami płucnymi	n [%]	5 (19,22)	7 (26,9)	0,74
Wentylacja mechaniczna	n [%]	2 (7,7)	0 (0)	0,49

Tabela 2b. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów w grupach A i B.

Klasa NYHA	n [%]			
II		7 (26,9)	18 (69,2)	
III		7 (26,9)	5 (19,2)	0,03
IV		12 (46,1)	3 (11,5)	
Czas trwania hospitalizacji, doby – średnia (zakres)		8 (6-11)	5,5 (5-10)	0,14
EF	[%]	33,96±11,8	32,12±12,7	0,8
Migotanie przedsionków	[%]	6 (23,1)	12 (46,2)	0,14
SBP	[mmHg]	145 (120-160)	135 (126-142)	0,4
DBP	[mmHg]	82,5±14,2	82,2±13,8	0,94
HR	[min ⁻¹]	77,5 (75-100)	80 (60-100)	0,4
Transfuzja w trakcie hospitalizacji, n [%]		5 (19,2)	2 (7,7)	0,42
Farmakoterapia przy przyjęciu				
B-blokery	n [%]	26 (100)	26 (100)	1
ACE-inhibitory	n [%]	21 (80,8)	24 (92,3)	0,22
MRA	n [%]	9 (34,6%)	9 (34,6%)	1
Diuretyki pętlowe	n [%]	19 (73,1%)	24 (92,3%)	0,067
ASA	n [%]	26 (100)	26 (100)	1
Statyny	n [%]	26 (100)	26 (100)	1

Przy przyjęciu do szpitala u pacjentów z grupy A więcej pacjentów prezentowało objawy niewydolności serca w klasie NYHA III i IV ($p=0,03$). Pozostałe dane kliniczne obu grup, takie jak skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca, częstość występowania migotania przedsionków, obecność trzeszczeń przypadawnych nad polami płucnymi w badaniu fizykalnym oraz frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu echokardiograficznym były porównywalne

(Tabela 2, Ryc. 4). U dwóch pacjentów z grupy A stosowano wentylację mechaniczną, podczas gdy nie była ona stosowana u żadnego pacjenta z grupy B. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,49$). Farmakoterapia obu grup pacjentów była prowadzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/PTK. Pacjenci otrzymywali β -bloker, ACE-inhibitor, MRA oraz diuretyk pętlowy. Ze względu na współistniejącą CAD wszyscy pacjenci byli leczeni aspiryną i statyną. Szczegółowe dane dotyczące farmakoterapii przedstawione w Tabeli 2.

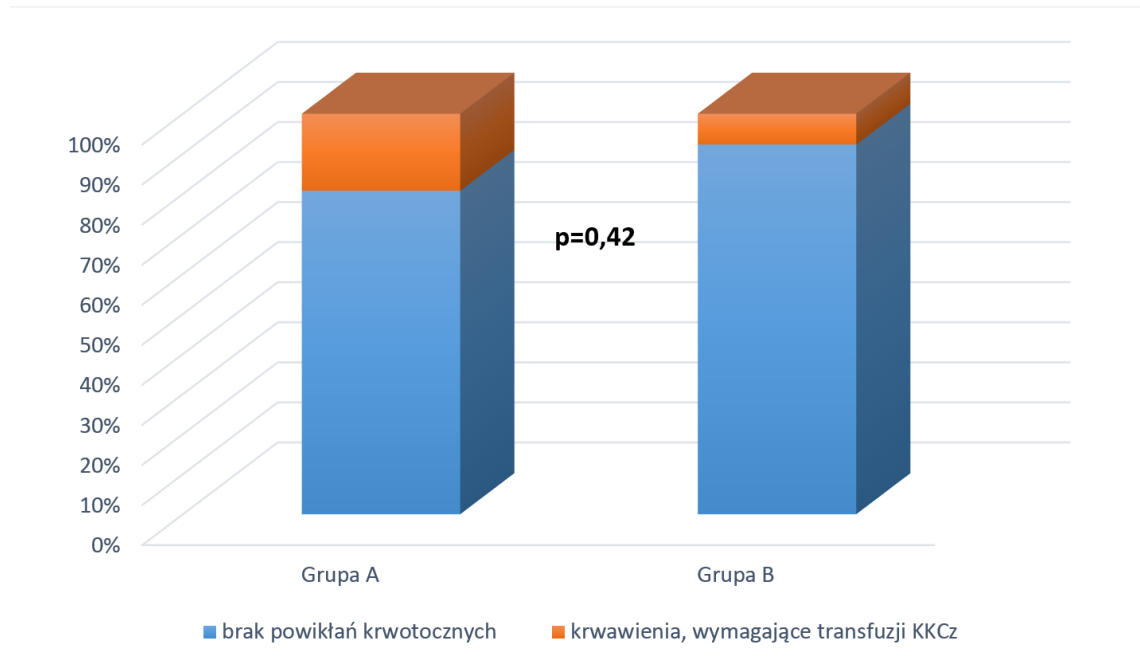


Rycina 4. Stan kliniczny pacjentów przy przyjęciu

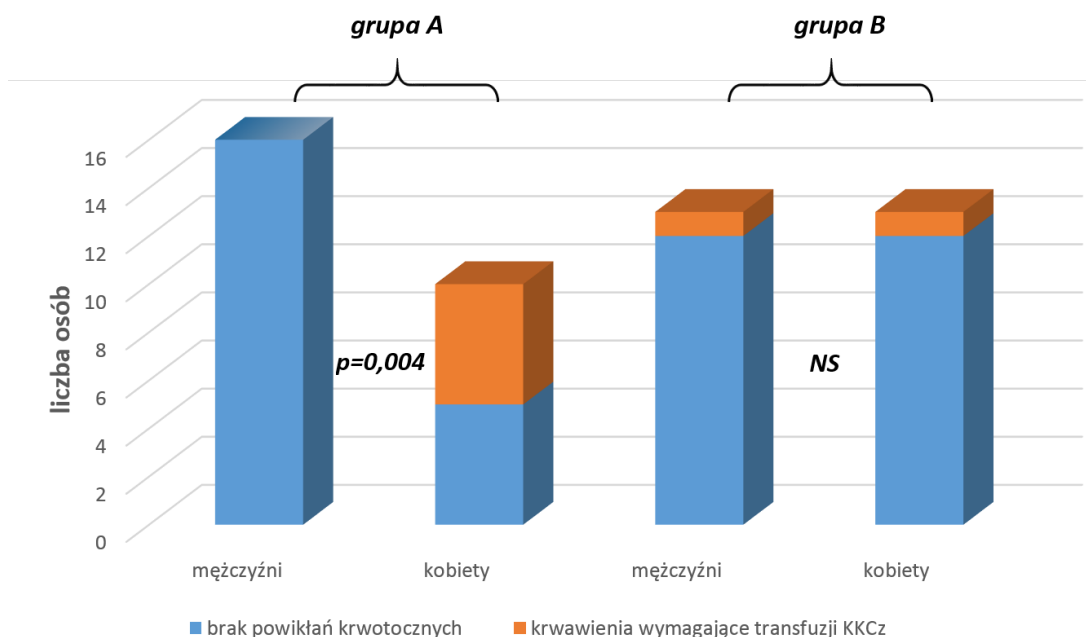
4.2. Powikłania krwotoczne terapii CVVH

Podczas stosowanej terapii CVVH u 5 pacjentów przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), podczas gdy w grupie B tylko 2 pacjentów wymagało transfuzji, różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,42$, Ryc.5). W grupie A krwawienia były obserwowane wyłącznie u osób płci żeńskiej (100%, $p=0,004$) i aż 50% spośród włączonych do grupy A kobiet wymagała przetoczenia KKCz. Częstość krwawień u pacjentów obu grup w zależności od płci przedstawione na Ryc. 6.

Wszystkie krwawienia były związane z miejscem wkłucia do tętnicy udowej wspólnej, nie obserwowano krwawień do przewodu pokarmowego, jak również krwawień wewnątrzczaszkowych.



Rycina 5. Powikłania krwotoczne wymagające przetoczenia KCCz w obu grupach



Rycina 6. Powikłania krwotoczne w obu grupach badanych w zależności od płci

Mimo bardziej nasilonych objawów niewydolności serca w grupie A, czasy hospitalizacji w obu grupach pacjentów były porównywalne - średnio 8,0 (od 6 do 11) vs. 5,5 (od 5 do 10) dni, $p=0,14$.

4.3. Wyniki badań laboratoryjnych oraz ich zmiany w czasie

Wśród rutynowych badań laboratoryjnych nie było istotnych statystycznie różnic między dwoma grupami badanymi, poza wyższym wyjściowym poziomem kreatyniny ($p=0,017$) oraz potasu ($p=0,018$) w grupie A (Tabela 3, Ryc. 7, Ryc. 8).

W trakcie hospitalizacji u wszystkich pacjentów wykonano koronarografię. PCI wykonano u 24 pacjentów z grupy A oraz 21 pacjentów z grupy B ($p=0,42$). Objętość kontrastu podana w trakcie procedur inwazyjnych była porównywalna w obu grupach - 235 (od 170 do 370) ml vs. 200 (od 180 do 300) ml, $p=0,8$, Tabela 4.

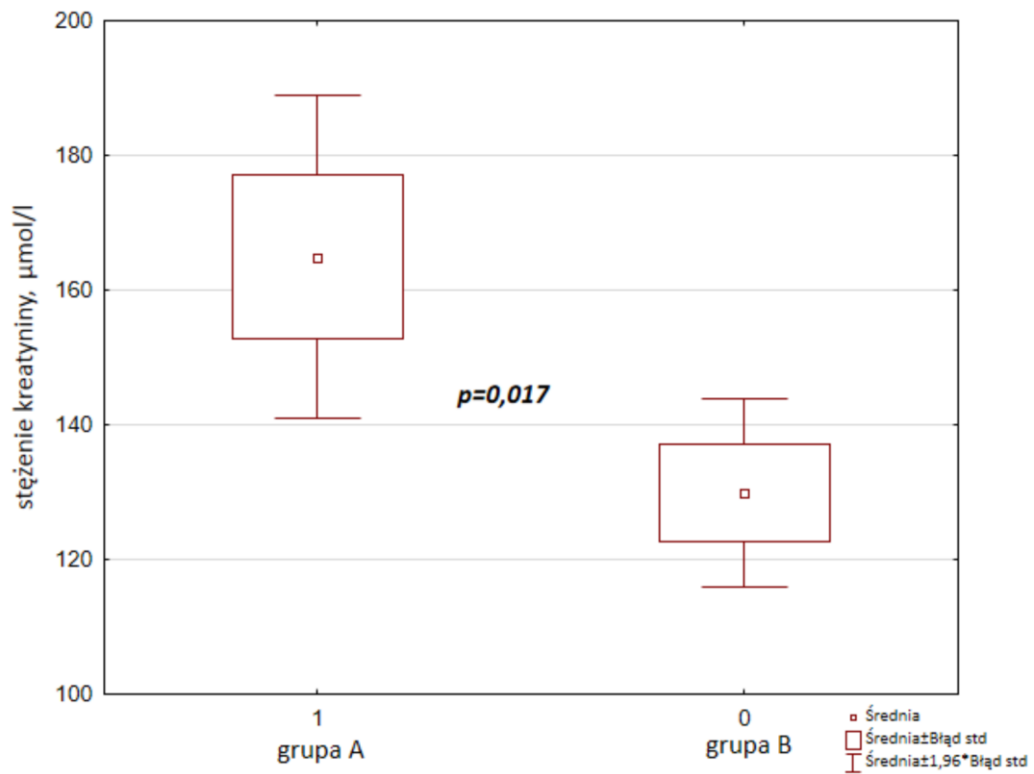
Tabela 3. Wyjściowe parametry laboratoryjne pacjentów w grupach A i B.
Dane podano jako średnia ± SD lub jako mediana wraz z IQR w zależności od rozkładu.

Parametry laboratoryjne	Grupa A (CVVH)	Grupa B (Kontrolna)	P
Kreatynina [μmol/l]	164,9±62,3	129,9±36,6	0,017
eGFR – MDRD [ml/min/1,76m ²]	38,6±17,2	44,3±14,4	0,2
K ⁺ [mmol/l]	4,85±0,64	4,37±0,74	0,018
RBC [mln/mm ³]	4,48±0,66	4,25±0,62	0,2
Hct [%]	39,65±6,5	37,73±5,1	0,2
Hb [mg/dl]	13,1±2,03	12,67±1,9	0,4
PLT [tys/mm ³]	221 (190-260)	23,5 (182-295)	0,95
WBC [tys/mm ³]	10,05 (8,27-13,13)	9,13 (7,3-11,9)	0,16
NT-proBNP [pg/ml]	7185,5 (2568-14953)	6814(3551-18565)	0,65
CRP [mg/l]	15,5 (3-37)	16,25 (10-84)	0,51

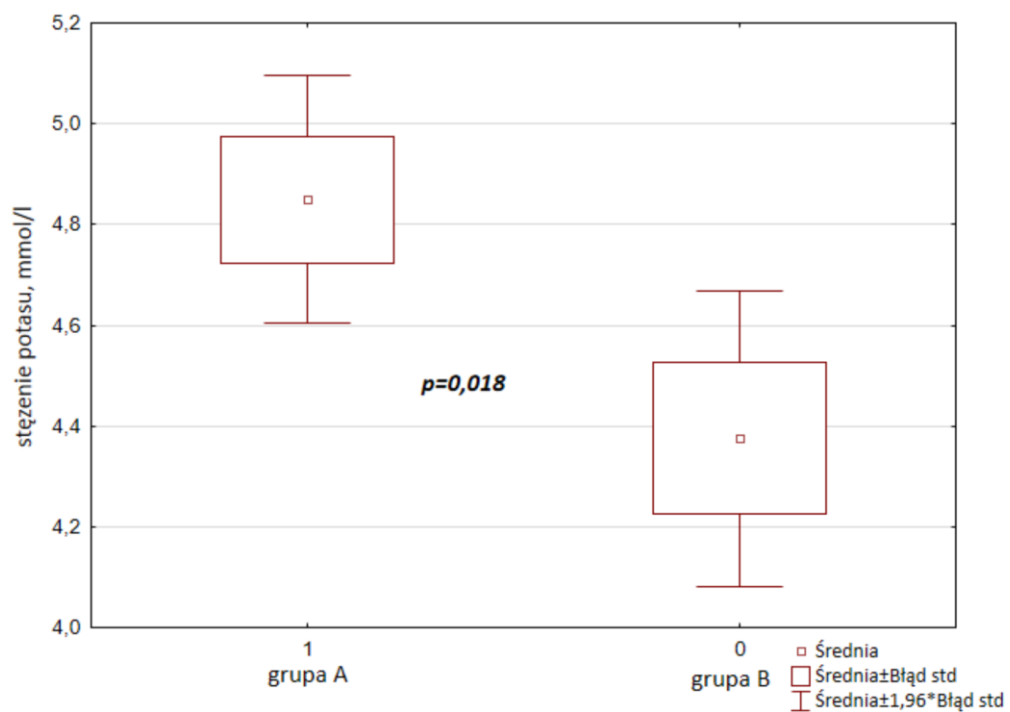
Tabela 4. Obciążenie kontrastem oraz częstość wystąpienia CIN w poszczególnych grupach.
Dane podano jako mediana wraz z IQR lub liczba (n) i odsetek w danej grupie (%).

Parametry	Grupa A (CVVH)	Grupa B (Kontrola)	p
PCI n [%]	24 (92,3)	21 (80,8)	0,42
Objętość kontrastu [ml]	235 (170-370)	200 (180-300)	0,8
Zindeksowana objętość kontrastu [ml/m ²]	130,3±70,4	119,1±47,7	0,57
CIN n [%]	4 (15,4)	7 (26,9)	0,49

W ramach przygotowania do procedury inwazyjnej z użyciem kontrastu pacjenci z grupy A byli poddani zabiegowi CVVH, podczas gdy w grupie B stosowano jedynie typową profilaktykę CIN. Mediana czasu trwania CVVH wynosiła 24 (24-26) godziny.



Rycina 7. Wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy w obu grupach

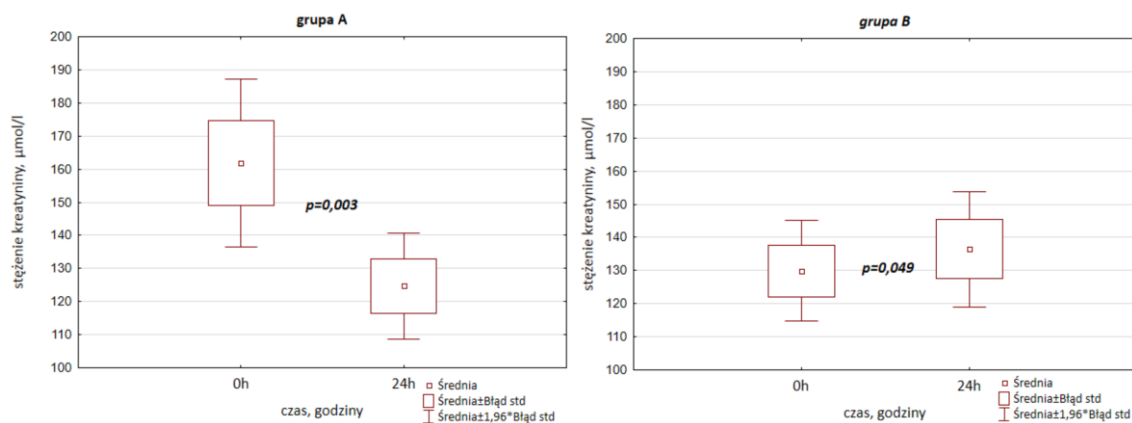


Rycina 8. Wyjściowe stężenie potasu w surowicy w obu grupach

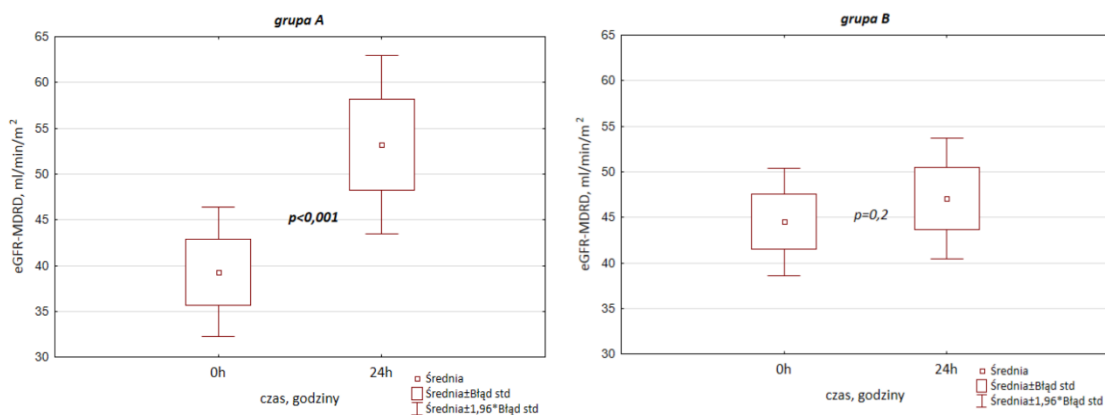
Po 24 godzinach od wykonania procedury inwazyjnej wykonano kontrolne badanie stężenia kreatyniny u pacjentów obydwu grup. W grupie A obserwowano istotny spadek kreatyniny w porównaniu do jej wyjściowych stężeń ($124,71 \pm 39,8$ vs. $161,87 \pm 63,4$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,003$). W grupie B odnotowano odwrotną zależność, polegającą na istotnym wzroście kreatyniny w 24h w stosunku do jej wyjściowych stężeń ($136,4 \pm 43,6$ vs. $129,9 \pm 38,1$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,049$, Ryc. 9, Ryc. 10).

Tabela 5. Porównanie stężeń kreatyniny po PCI w stosunku do wyjściowych u pacjentów leczonych CVVH oraz w grupie kontrolnej w ciągu 24 godzin. Dane podano jako średnia \pm SD.

Zmiany stężeń kreatyniny i eGFR po PCI	Grupa A (CVVH)			Grupa B (Kontrolna)		
	0h	24h	p	0h	24h	p
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	$161,8 \pm 63,4$	$124,7 \pm 39,8$	0,003	$129,9 \pm 38,1$	$136,4 \pm 43,6$	0,049
eGFR (MDRD) [ml/min/m ²]	$39,3 \pm 17,6$	$53,2 \pm 24,3$	<0,001	$44,5 \pm 14,8$	$47,0 \pm 16,6$	0,2



Rycina 9. Stężenie osoczowe kreatyniny przed podaniem kontrastu i 24h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)



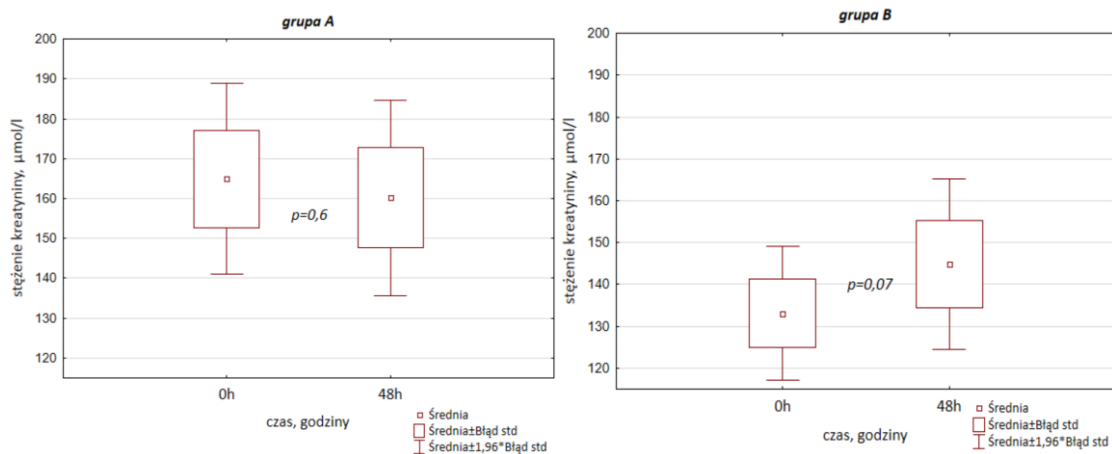
Rycina 10. eGFR wg MDRD przed podaniem kontrastu i 24h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)

W pozostałych punktach czasowych w grupie A obserwowano trend do wzrostu kreatyniny w drugiej oraz trzeciej dobie, przy czym najwyższe stężenie kreatyniny było nadal niższe od wyjściowego. Różnica pomiędzy wyjściowym poziomem kreatyniny a jej stężeniem po 48h i 72h nie była istotna statystycznie ($164,9 \pm 62,3$ vs. $160,2 \pm 63,7$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,6$ oraz $164,9 \pm 62,3$ vs. $160,2 \pm 65,6$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,62$, Tabela 6, Tabela 7, Ryc. 11, Ryc. 12, Ryc. 13., Ryc. 14). W grupie B maksymalne stężenie kreatyniny odnotowano w 48h ($145,0 \pm 48,7$ vs. $133,0 \pm 38,2$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,07$, Tabela 6, Ryc. 11) z tendencją spadkową w 72h ($138,0 \pm 70,1$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,55$, Tabela 7, Ryc. 13, Ryc. 14.), różnice te nie były istotne statystycznie. W odróżnieniu od grupy A, gdzie najniższy poziom kreatyniny obserwowano w 24h po zabiegu z użyciem kontrastu i rozpoczęciu

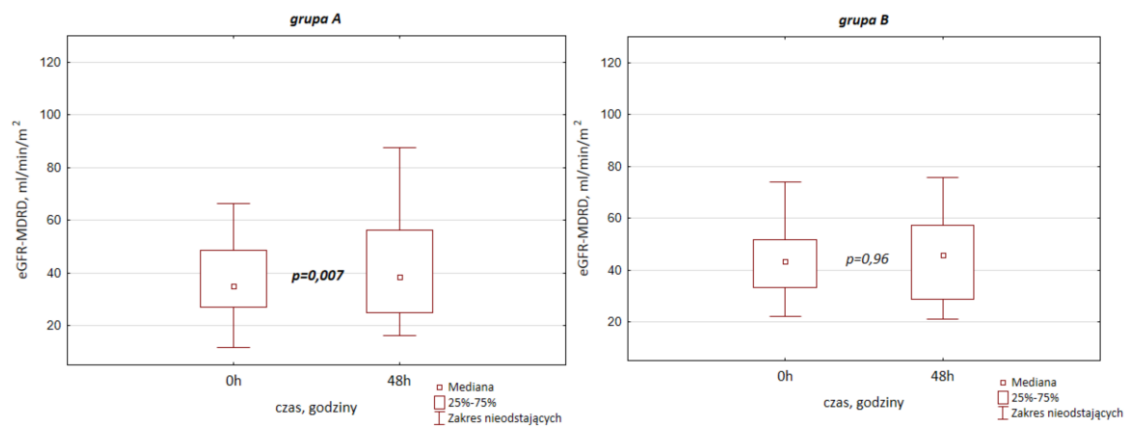
zabiegu CVVH, w grupie B najniższym obserwowanym poziomem kreatyniny było jej stężenie początkowe.

Tabela 6. Porównanie stężenia kreatyniny po PCI w stosunku do wyjściowej u pacjentów grupy A (CVVH) oraz w grupie B (kontrolnej) w okresie 48 godzin. Dane podano jako średnia \pm SD lub mediana wraz z IQR, w zależności od rozkładu.

Zmiany stężeń kreatyniny i eGFR po PCI	Grupa A (CVVH)			Grupa B (Kontrolna)		
	0h	48h	p	0h	48h	p
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	164,9 \pm 62,3	160,2 \pm 63,7	0,6	133,0 \pm 38,2	145,0 \pm 48,7	0,07
eGFR(MDRD) [ml/min/m ²]	34,9 (27,0-48,5)	38,6 (24,7-56,2)	0,0 07	43,25 (33,1-51,6)	45,76 (28,6-57,4)	0,96



Rycina 11. Stężenie kreatyniny przed podaniem kontrastu i 48h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)

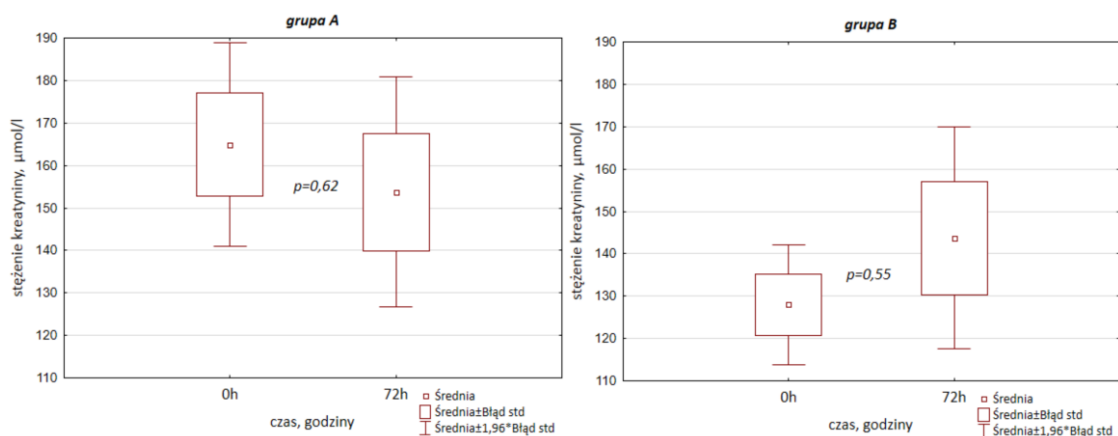


Rycina 12. eGFR wg MDRD przed podaniem kontrastu i 48h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)

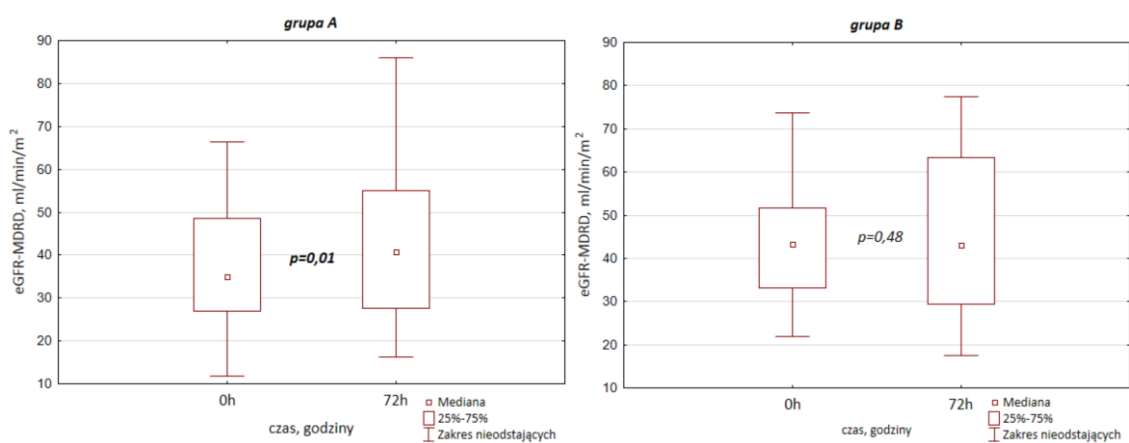
Tabela 7. Porównanie stężeń kreatyniny 72h po PCI w stosunku do wyjściowego u pacjentów grupy A (CVVH) oraz grupy B (kontrolnej).

Dane podano jako średnia \pm SD lub mediana wraz z IQR, w zależności od rozkładu.

Zmiany stężenia kreatyniny i eGFR po PCI	Grupa A (CVVH)			Grupa B (Kontrolna)		
	0h	72h	p	0h	72h	p
Kreatynina [μmol/l]	164,9±62,3	160,2±65,6	0,62	130,6±37,2	138,0±70,1	0,55
eGFR (MDRD) [ml/min/m ²]	34,9 (27,0-48,5)	40,7 (27,7-55,1)	0,01	43,25 (33,1-51,6)	43,2 (29,5-63,4)	0,48

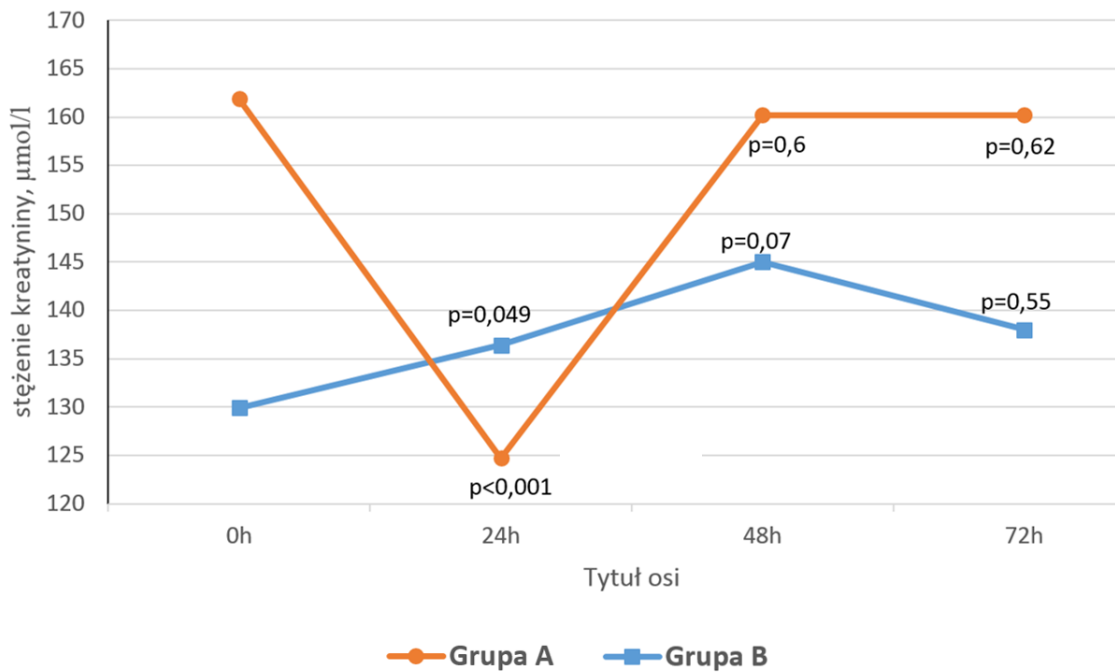


Rycina 13. Stężenie kreatyniny przed podaniem kontrastu i 72h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz w grupie B (Kontrolna)



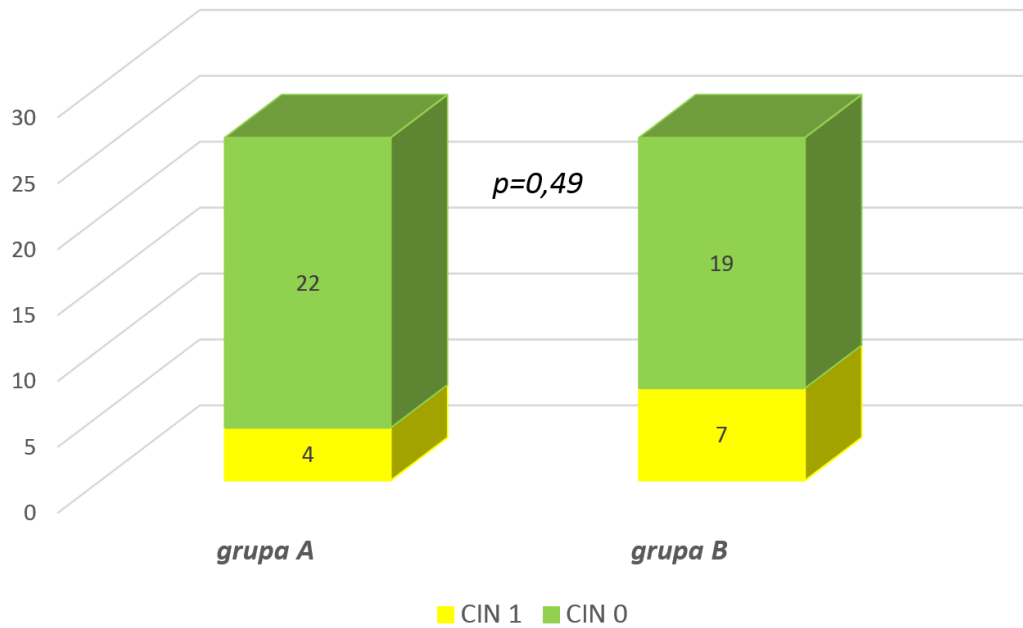
Rycina 14. eGFR wg MDRD przed podaniem kontrastu i 72h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)

Średnie stężenia kreatyniny w ciągu trzech pierwszych dni po zabiegu z użyciem kontrastu przedstawiono na Ryc. 15.



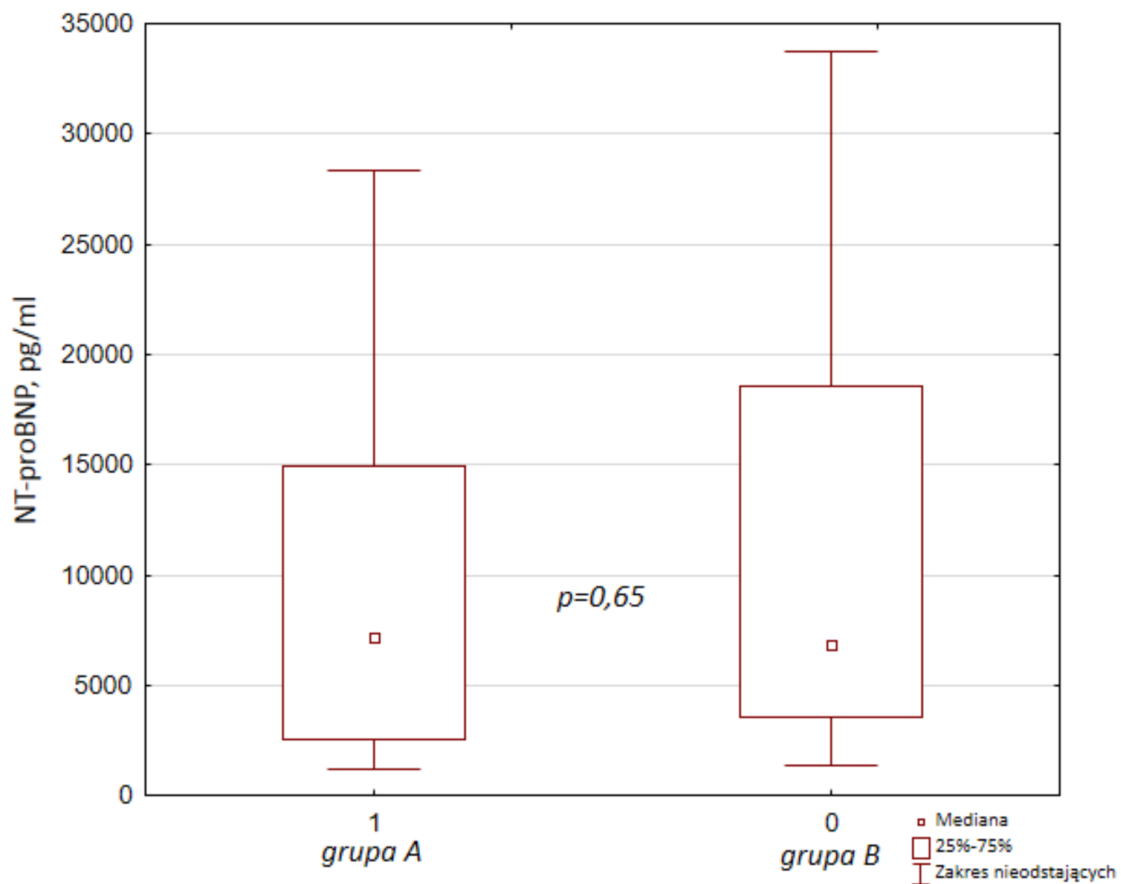
Rycina 15. Średnie stężenia kreatyniny przed podaniem kontrastu i w wybranych odstępach czasowych po jego podaniu, w obu grupach. Podano znamienność różnic stężeń w stosunku do stężenia wyjściowego

Podczas hospitalizacji częstość wystąpienia CIN w grupie A wyniosła 15,4%, podczas gdy w grupie B - 26,9%. Różnica ta nie była istotna statystycznie (Ryc. 16). U pacjentów, u których okołozabiegowo stosowano terapię CVVH obserwowano trend w kierunku zmniejszenia ryzyka wystąpienia CIN.



Rycina 16. Wystąpienie CIN w badanych grupach

Obie grupy badane nie różniły się pod względem wyjściowego stężenia NT-proBNP oraz CRP (Tabela 3, Ryc. 17). U pacjentów grupy A obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu NT-proBNP w 24h oraz 48h po zabiegu CVVH ($p=0,015$, Tabela 8, Ryc. 18). W odróżnieniu od NT-proBNP stężenie CRP istotnie rośnie w pierwszej oraz drugiej dobie po zabiegu CVVH ($p=0,016$, Tabela 8, Ryc. 19).

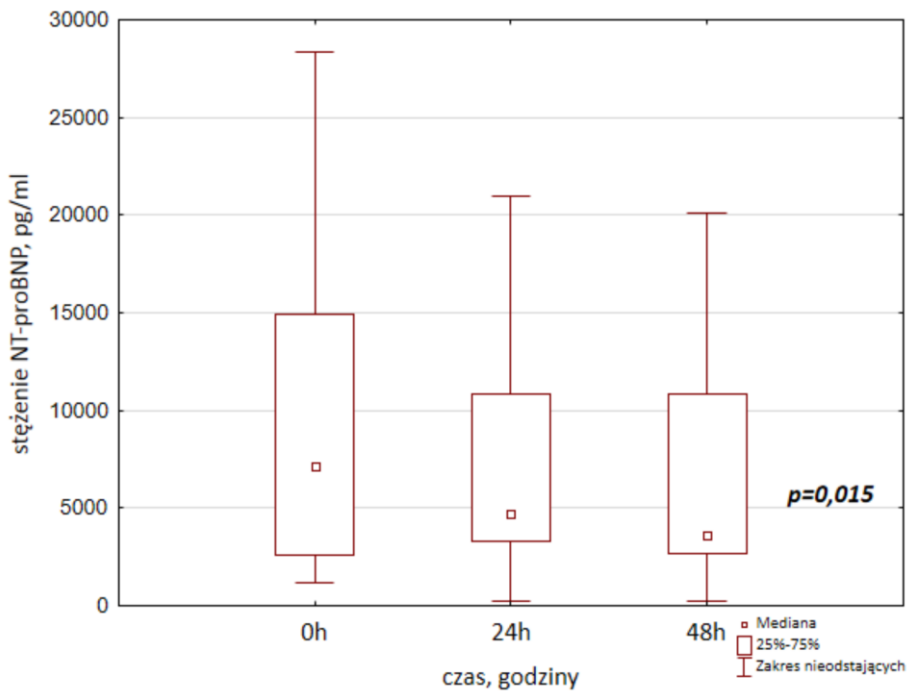


Rycina 17. Wyjściowe stężenie NT-proBNP w obu grupach badanych

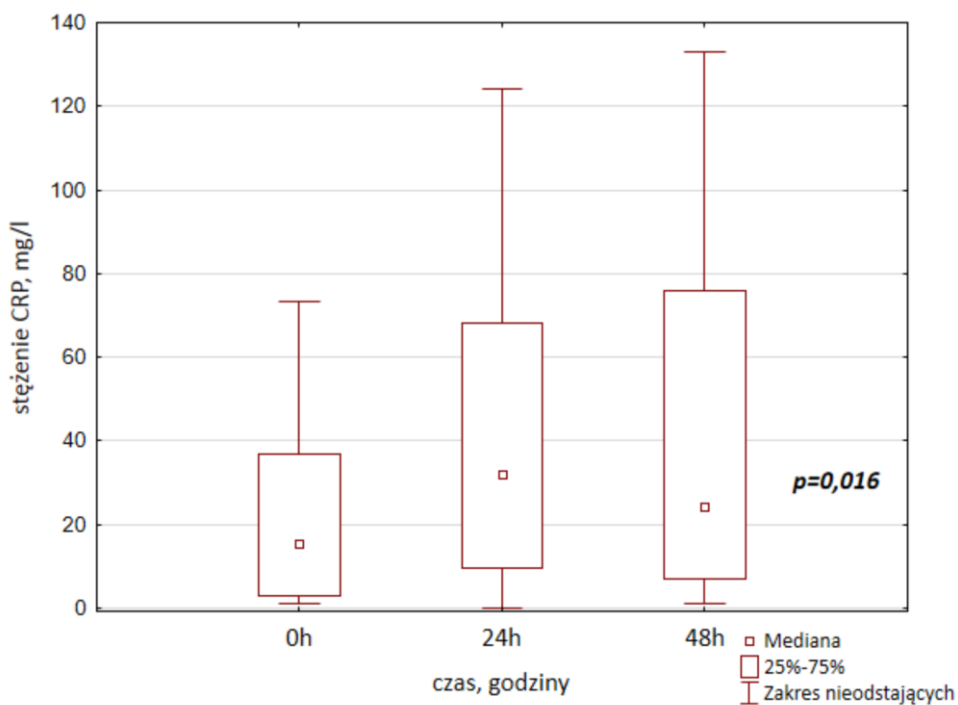
Tabela 8. Porównanie stężeń NT-proBNP oraz CRP po PCI w stosunku do wyjściowych u pacjentów leczonych CVVH w wybranych odstępach czasowych.

Dane podano jako mediana wraz z IQR

Stężenia NT-proBNP i CRP przed PCI i w kolejnych dobach po zabiegu	0h	24h	48h	p dla trendu
NT-proBNP [pg/ml]	7185 (3630-14953)	4692 (3332-10864)	3630 (2638- 10809)	0,015
CRP [mg/l]	15,5 (3-37)	32,1 (9,5-68)	24,5 (7-76)	0,016



Rycina 18. Stężenia NT-proBNP przed PCI i w kolejnych dobach po zabiegu u pacjentów leczonych CVVH. Podano wartość p dla trendu



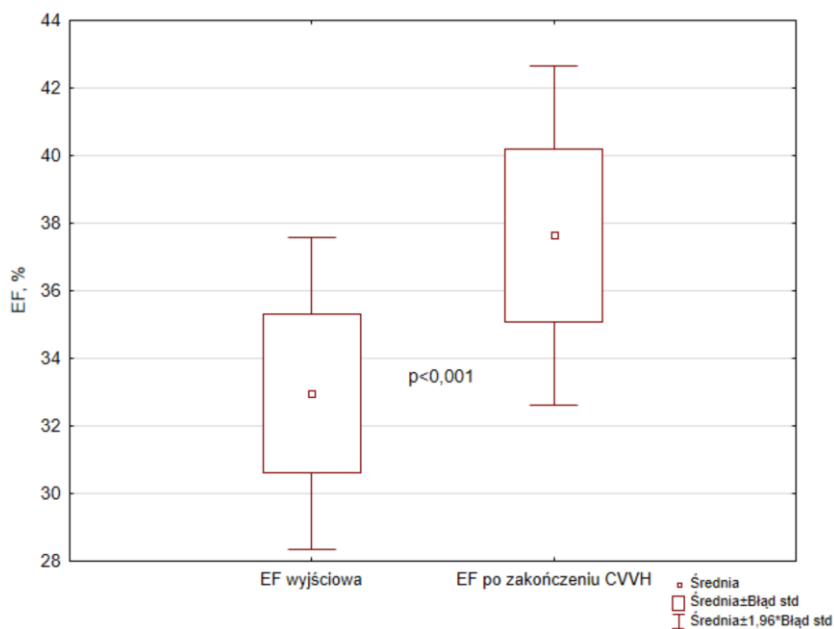
Rycina 19. Stężenia CRP przed PCI i w kolejnych dobach po zabiegu u pacjentów leczonych CVVH. Podano wartość p dla trendu

W grupie A obserwowano silną dodatnią korelację między wyjściowym poziomem potasu a kreatyniną przy przyjęciu ($r=0,52$, $p=0,007$), w 24h ($r=0,67$, $p<0,001$), 48h ($r=0,62$, $p<0,001$) oraz 72h ($r=0,52$, $p=0,006$) po zabiegu CVVH.

W grupie B nie stwierdzono znamiennej korelacji między poziomem potasu a stężeniem kreatyniny w żadnym z przedziałów czasowych ($r=0,33$, $p=0,12$ dla kreatyniny przy przyjęciu, $r=0,33$, $p=0,13$ dla kreatyniny w 24h, $r=0,25$, $p=0,27$ dla kreatyniny w 48h oraz $r=0,15$, $p=0,5$ dla kreatyniny w 72h).

U pacjentów grupy B obserwowano umiarkowaną dodatnią korelację między objętością kontrastu podanego podczas PCI a czasem hospitalizacji ($r=0,4$; $p=0,04$), podczas gdy w grupie A nie obserwowano takiej zależności ($r=0,34$; $p=0,09$).

Celem oceny wybranych parametrów hemodynamicznych podczas procedury CVVH u pacjentów w grupie A wykonano badanie echokardiograficzne przy przyjęciu oraz po zakończeniu zabiegu hemofiltracji. Stwierdzono znamienny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory po zabiegu CVVH (37,64% vs. 32,96, $p<0,001$, Tabela 9, Ryc.20). W zakresie innych parametrów echokardiograficznych analizowanych przed i po zabiegu hemofiltracji nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic (Tabela 9).



Rycina 20. Frakcja wyrzutowa lewej komory w grupie A przy przyjęciu i po zakończeniu CVVH

Tabela 9. Porównanie wybranych parametrów echokardiograficznych w grupie A przed i po CVVH.

Dane podano jako mediana wraz z IQR lub średnia \pm SD, w zależności od rozkładu.

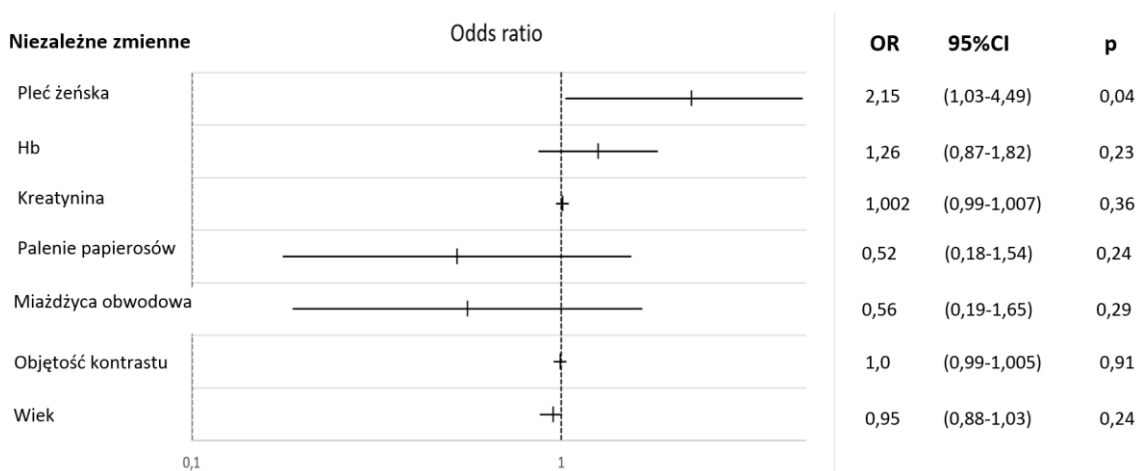
Parametr echo		Przed CVVH	24h po CVVH	p
EF	%	32,96 \pm 11,8	37,64 \pm 12,8	<0,001
LVEDV	[ml]	148,9 \pm 57,7	153,1 \pm 57,5	0,52
LVEDVI	[ml/m ²]	71,5 (57,0-99,4)	71,05 (54,6-90,0)	0,3
LVESV	[ml]	98,7 \pm 49,2	102,7 \pm 52,3	0,42
LVESVI	[ml/m ²]	44,4 (28,6-75,1)	40,3 (28,5-67,3)	0,3
SV	[ml]	51,7 \pm 15,4	58,2 \pm 19,1	0,16
CO	[L/min]	4,3 \pm 1,1	4,8 \pm 1,5	0,11
CI	[L/min/m ²]	2,2 \pm 0,47	2,6 \pm 0,93	0,12
IVC wdech	[mm]	19,2 \pm 4,9	17,5 \pm 3,7	0,1
IVC wydech	[mm]	7 (5-20)	9 (0-13)	0,4
niedomykalność zastawki mitralnej,	n [%]			0,15
śladowa/mała		14 (56)	15 (57,7)	
umiarkowana		9 (36)	10 (38,5)	
ciężka		2 (8)	1 (3,8)	

4.4. Predyktory CIN

Celem wyodrębnienia niezależnych predyktorów wystąpienia CIN, przeprowadzono regresję logistyczną w całej badanej populacji pacjentów (grupy A i B).

W regresji jednoczynnikowej predyktorem rozwoju CIN w całej badanej populacji (grupy A oraz B łącznie) na poziomie istotności $p < 0,05$ była jedynie płeć (OR 2,15, CI (1,03-4,49), $p = 0,04$ dla płci żeńskiej, Ryc. 21). Do analizy wieloczynnikowej poza płcią włączono również wszystkie zmienne, których poziom istotności w analizie jednoczynnikowej wynosił $p < 0,25$. Taki poziom p przyjęto podczas doboru parametrów

do analizy wieloczynnikowej zgodnie z teorią Hosmer-Lemeshow, według której poziom α można w tym wypadku podnieść, aby nie utracić informacji o możliwych czynnikach predykcyjnych, których znamienność była niska w analizie jednoczynnikowej. Były to wiek, palenie papierosów, miażdżyca tętnic obwodowych oraz poziom hemoglobiny. Kreatynina oraz objętość kontrastu również zostały włączone do modelu wieloczynnikowego, gdyż są znanymi czynnikami ryzyka CIN. W analizie wieloczynnikowej w zakresie w/w zmiennych nie stwierdzono istotnych statystycznie predyktorów wystąpienia CIN.



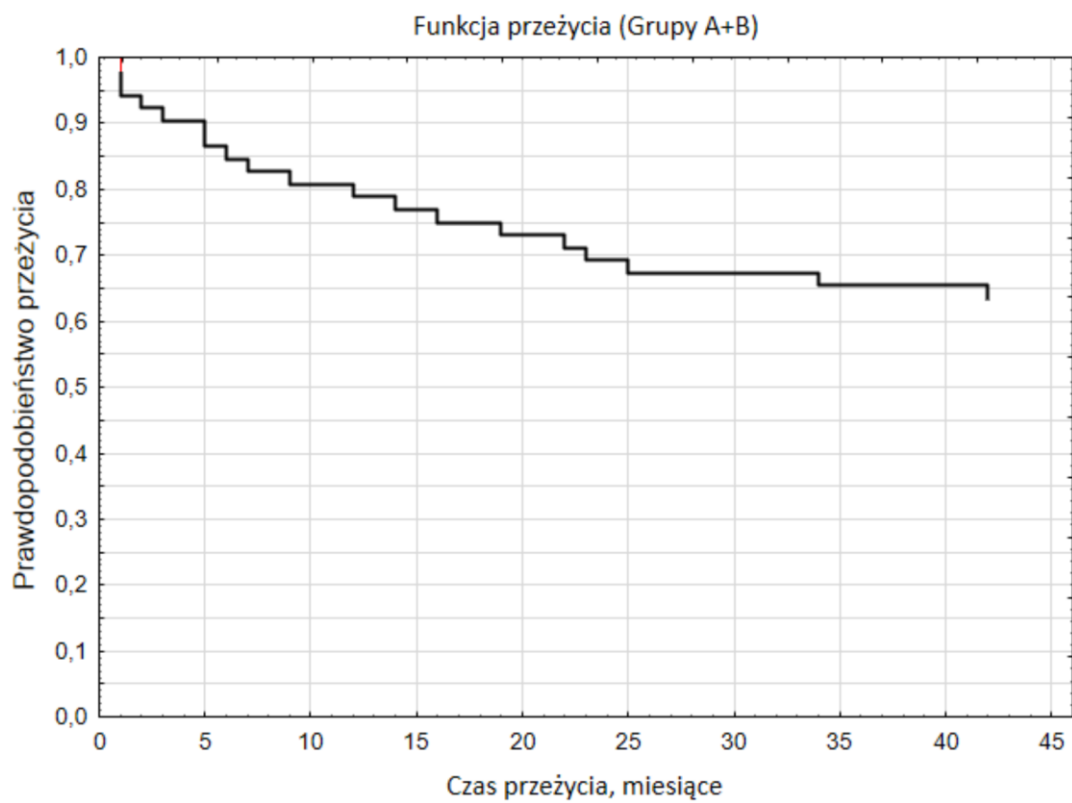
Rycina 21. Jednoczynnikowa regresja logistyczna dla ryzyka wystąpienia CIN

4.5. Analiza przeżycia badanej populacji

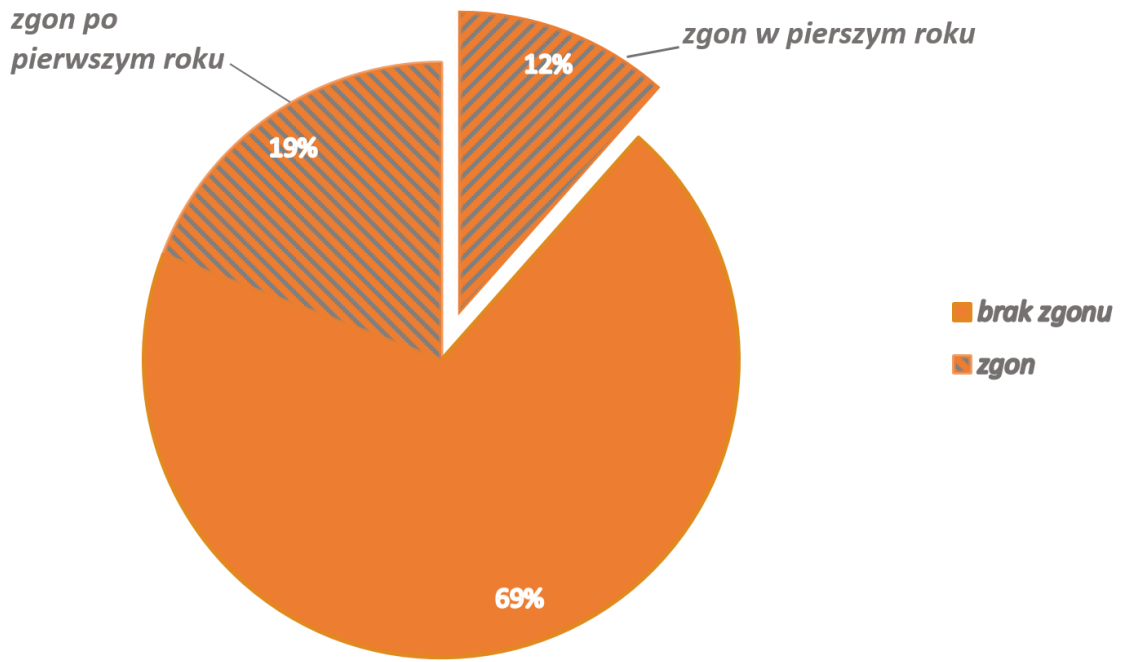
Celem oceny odległego rokowania pacjentów drogą telefoniczną uzyskano informację o dalszych losach pacjentów. W czasie 3,5-letniej obserwacji zmarło 18 pacjentów (34,6%), z czego w pierwszym roku po wypisie ze szpitala 10 (55,6%) chorych. Średni czas przeżycia pacjentów całej badanej populacji wyniósł $31,4 \pm 15,8$ miesięcy. Czas przeżycia pacjentów z obu grup obrazuje krzywa przeżycia Kaplana-Meiera (Ryc. 22).

W grupie A w trakcie obserwacji zmarło 8 pacjentów, z czego 3 (37,5%) chorych w pierwszym roku po wypisie ze szpitala, a 5 (62,5%) pacjentów w dalszej obserwacji

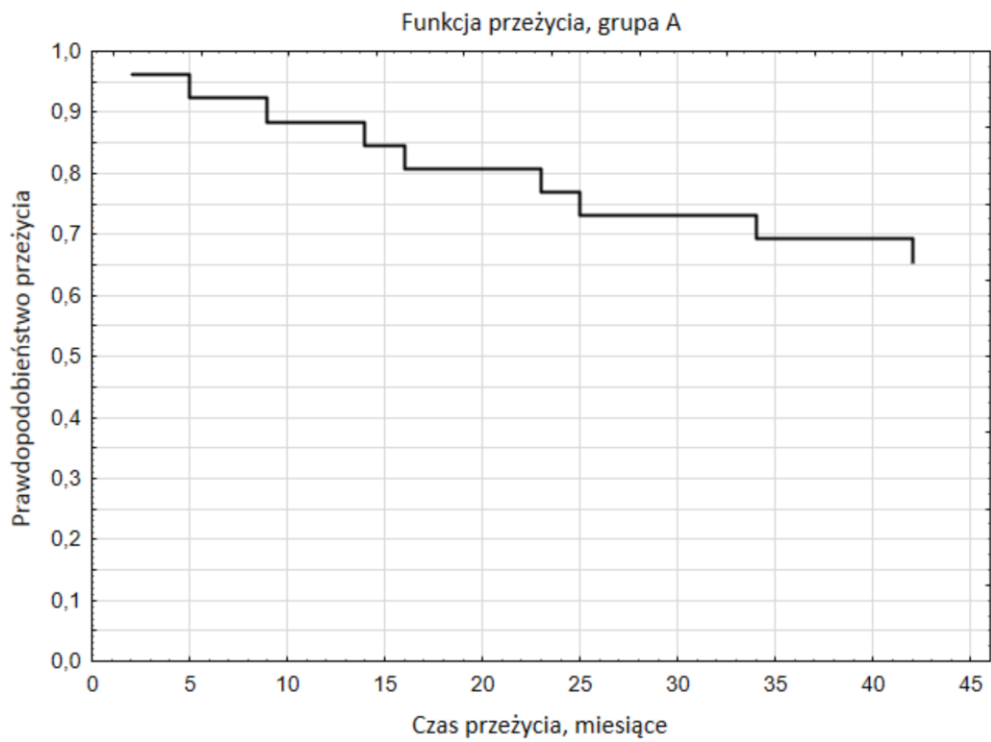
(Ryc. 23, Ryc. 24). U 7 chorych stwierdzono zgon z powodów sercowo-naczyniowych, a u jednego powikłania septyczne po zabiegu operacyjnym. W grupie B po wypisie ze szpitala w 3,5-letniej obserwacji zmarło 10 pacjentów, z czego u 7 (70%) pacjentów stwierdzono zgon w pierwszym roku po wypisie ze szpitala, a 3 (30%) chorych zmarło w okresie późniejszym (Ryc. 25, Ryc. 26). U wszystkich pacjentów zgon wynikał z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie B w porównaniu do grupy A większość zgonów obserwowano w pierwszym roku po hospitalizacji (70% vs. 37,5%), niemniej ta tendencja nie była znamienna statystycznie ($p=0,17$). W obserwacji rocznej prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z grupy A było istotnie wyższe od grupy B ($p=0,03$, Ryc. 27) W dłuższej, 3,5-letniej obserwacji różnica ta straciła istotność statystyczną, mianowicie prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z obu grup było porównywalne i wynosiło w grupie A $34\pm 13,5$ miesięcy, a w grupie B $28,8\pm 17,6$ miesięcy ($p=0,29$, Ryc. 28). Żaden pacjent z w/w grup po wypisie ze szpitala nie wymagał terapii nerkozastępczej.



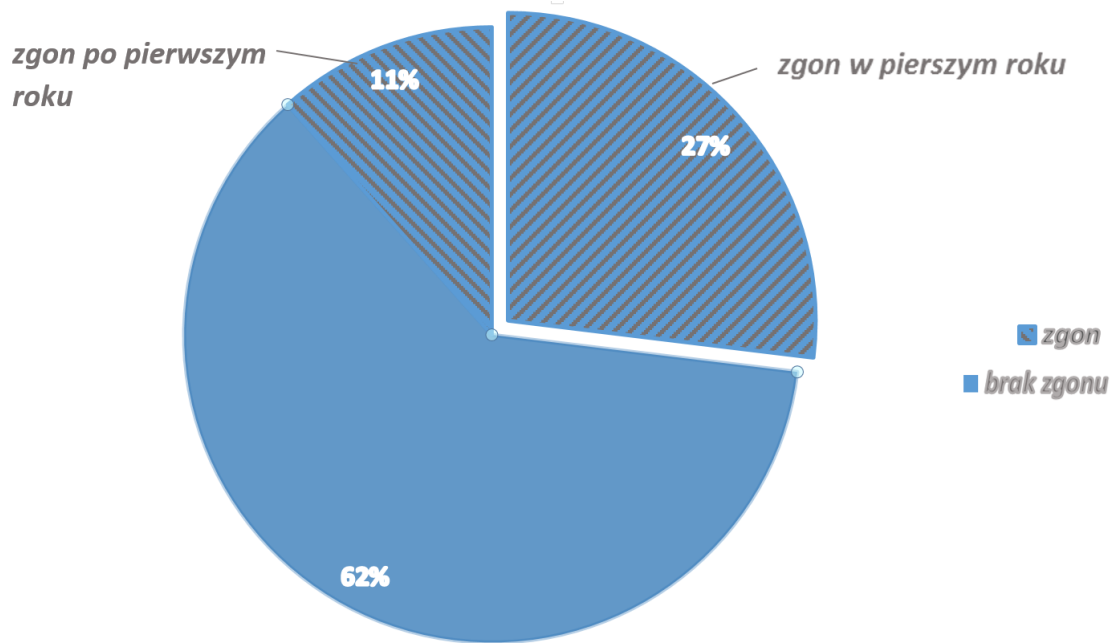
Rycina 22. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów badanej populacji (grupy A i B) w 3,5-letniej obserwacji



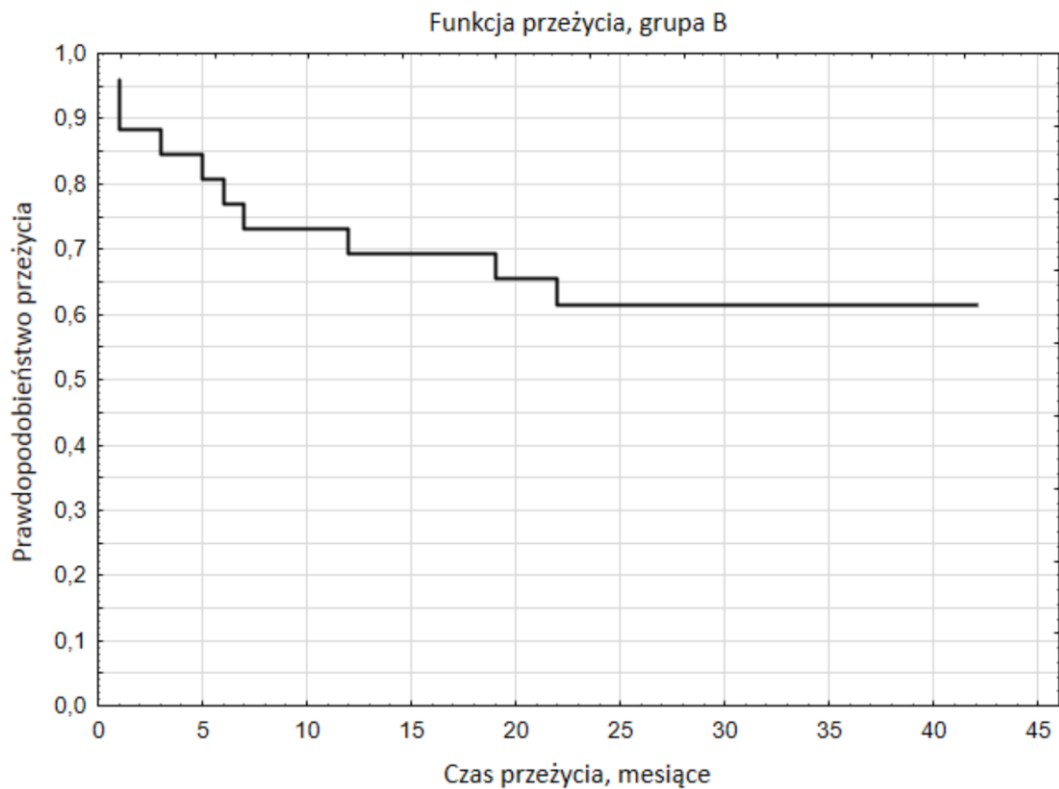
Rycina 23. Rokowanie pacjentów z grupy A w 3,5-letniej obserwacji



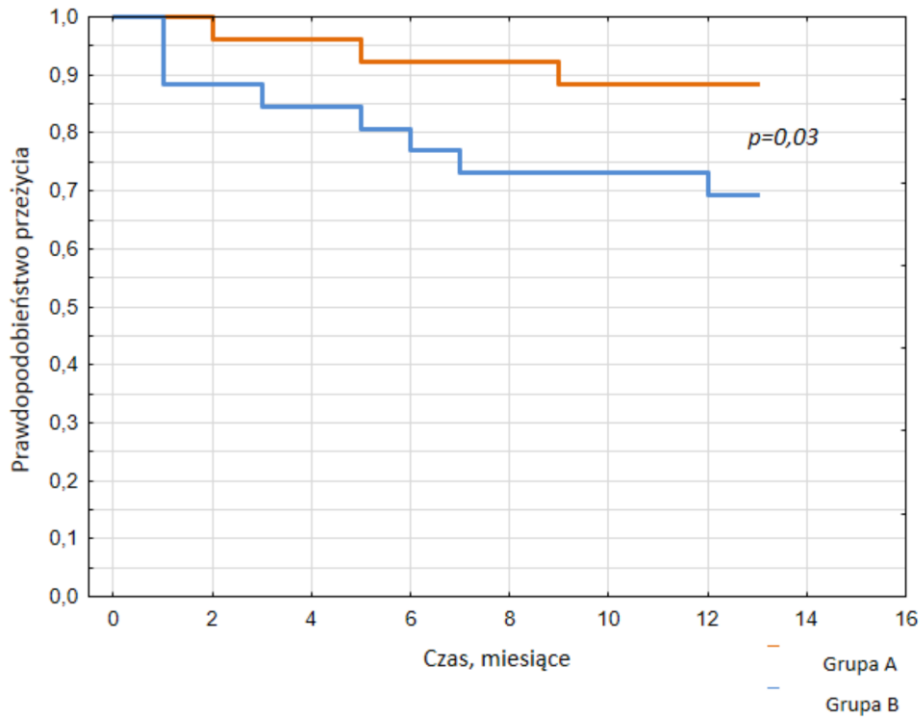
Rycina 24. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z grupy A w 3,5-letniej obserwacji



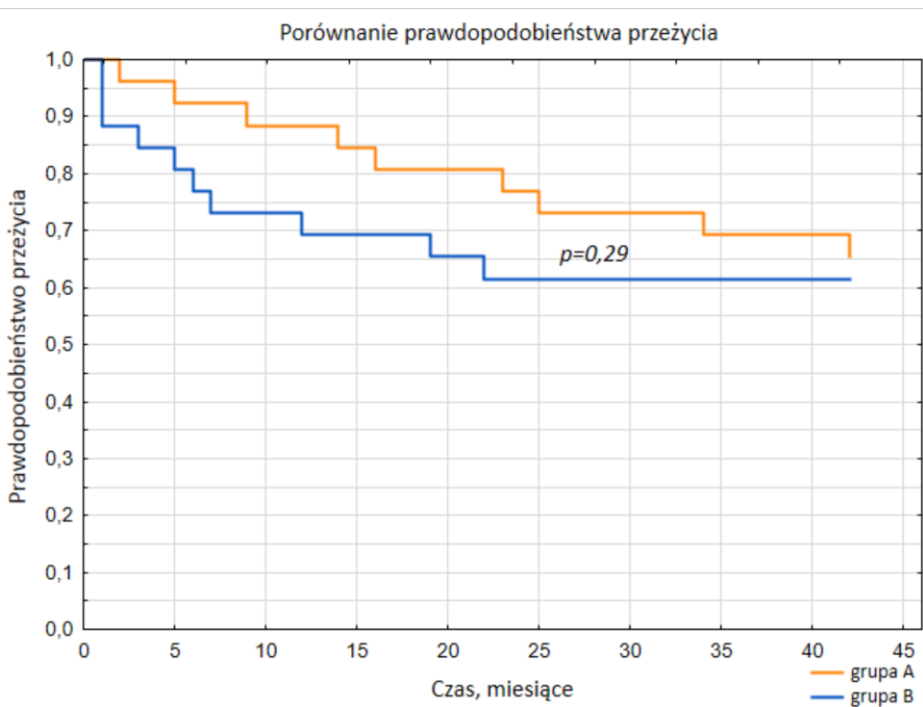
Rycina 25. Zgony pacjentów z grupy B w 3,5-letniej obserwacji



Rycina 26. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z grupy B w 3,5-letniej obserwacji



Rycina 27. Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z obu badanych grup w obserwacji rocznej



Rycina 28. Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z obu badanych grup w 3,5-letniej obserwacji

5. DYSKUSJA

5.1. Badana populacja chorych

Do badania włączono pacjentów z zaawansowanym zespołem sercowo-nerkowym typu 1 i 2, którzy byli poddawani zabiegom koronarografii/PCI. Pacjenci obu grup nie różnili się między sobą pod kątem parametrów demograficznych i antropometrycznych. Pacjenci w grupie A jednak istotnie częściej chorowali na cukrzycę typu 2 i palili papierosy, w większym odsetku przypadków przebyli zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej oraz mieli wyższe wyjściowo stężenie kreatyniny i potasu. Ewentualny wpływ tych czynników na porównywalność grup wymaga omówienia.

Jak wiadomo cukrzyca jest znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia CIN, w szczególności u pacjentów ze współistniejącym uszkodzeniem nerek [78]. Cukrzyca typu 2 występowała w grupie A z większą częstością (57,3 vs. 38,5%, $p=0,025$), co teoretycznie mogło wpłynąć na większe ryzyko wystąpienia CIN w tej grupie. Nerki u pacjentów z cukrzycą są szczególnie podatne na niedotlenienie oraz stres oksydacyjny, które towarzyszą nefropatii pokontrastowej. Ponadto, współistniejąca cukrzyca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podwaja ryzyko wystąpienia CIN [78, 79]. Wieloczynnikowa regresja logistyczna przeprowadzona przez Mehran i wsp. na populacji 8357 pacjentów wykazała, że cukrzyca jest niezależnym predyktorem wystąpienia nefropatii pokontrastowej (OR 1,6, $p<0,001$) [35]. Kolejnym czynnikiem różniącym dwie badane grupy był stopień zaawansowania HF. Pacjenci z ramienia CVVH istotnie częściej mieli objawy zaawansowanej HF w klasie III-IV wg NYHA (73,0 vs. 30,7%, $p=0,03$), jak również istotnie częściej byli przyjmowani do szpitala z cechami obrzęku płuc (46,1 vs. 11,5%, $p=0,01$). Jak wynika z piśmiennictwa, ryzyko wystąpienia CIN w tej grupie pacjentów jest ponad 2,5 krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (OR 2.7, $p<0,001$) [35].

W grupie A istotnie więcej było pacjentów z nałogiem palenia papierosów (38,5 vs. 7,7%, $p=0,02$). Palenie jest znanym czynnikiem ryzyka miażdżycy i teoretycznie w tym mechanizmie mogłoby mieć wpływ na przepływ nerkowy i ew. dysfunkcję nerek, ale w literaturze nie ma jednoznacznych wyników badań udowadniających ten związek. Do ciekawych wniosków dotyczących palaczy doszła grupa badaczy Lai i wsp. Pacjenci palący papierosy, którzy w trakcie hospitalizacji rozwinęli cechy nefropatii pokontrastowej, w długoterminowej obserwacji rzadziej wymagali dializoterapii z powodu niewydolności nerek [80]. Sugeruje to ochronny wpływ palenie papierosów na czynność nerek. Reasumując, wpływ palenia na porównywalność obu grup nie jest jednoznaczny.

Kolejnym elementem różniącym pacjentów z obu grup jest wywiad w kierunku przebytych poprzednio interwencji wieńcowych. Pacjenci z grupy hemofiltracji istotnie częściej w przeszłości byli poddawani zabiegom PCI (57,7 vs. 23,1%, $p=0,023$). W trakcie każdej inwazyjnej procedury wieńcowej pacjent jest narażony na szkodliwy wpływ stosowanego kontrastu. Na tej podstawie można spekulować, że chorzy mający w wywiadzie zabiegi PCI są bardziej narażeni na wystąpienie CIN. Znajduje to potwierdzenie w fakcie włączenia uprzednio przebytego zabiegu PCI do skali stratyfikacji ryzyka wystąpienia CIN [81]. Zatem, teoretycznie, wcześniejsze podania kontrastu mogły wpłynąć na większe ryzyko wystąpienia CIN w grupie A.

Badane grupy pacjentów były jednolite pod względem większości parametrów laboratoryjnych. Jedyne różnice obserwowano w wyjściowym stężeniu kreatyniny oraz potasu. Pacjenci z grupy A mieli istotnie wyższe stężenie potasu ($4,85\pm 0,64$ vs. $4,37\pm 0,74$ mmol/l, $p=0,018$) przy przyjęciu. Podwyższenie stężenia potasu u pacjentów z CHF jest przede wszystkim kojarzone z terapią ACE-inhibitorami oraz MRA. Niemniej jednak u pacjentów obu grup nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w farmakoterapii lekami oszczędzającymi potas, a zatem spekulacje dotyczące wpływu leczenia na podwyższone stężenie potasu u pacjentów grupy A nie są uzasadnione. Z drugiej strony, szereg badań dotyczących hiperkaliemii u pacjentów z HF wykazało, że niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększonego stężenia potasu są między innymi podwyższony poziom kreatyniny oraz zaawansowane stadia HF [82, 83]. Jest to zgodne

z przedstawionymi obserwacjami własnymi, gdyż pacjenci z grupy A istotnie częściej miały wyższe wyjściowe stężenie kreatyniny ($164,9 \pm 62,3$ vs. $129,9 \pm 36,6$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,017$) oraz bardziej zaawansowaną postać HF wg klasyfikacji NYHA. Podwyższone stężenie kreatyniny jest powszechnie uznawanym wykładnikiem zaburzenia funkcji nerek, co świadczy o większym stopniu upośledzenia czynności nerek u pacjentów grupy A.

Podsumowując, można stwierdzić, że pacjenci z grupy hemofiltracji byli bardziej obciążeni czynnikami ryzyka wystąpienia CIN w porównaniu z grupą kontrolną.

5.2. Ryzyko wystąpienia CIN

Do wykonania koronarografii/PCI u pacjentów obu grup użyto porównywalną objętość kontrastu, wynoszącą 235 ml (170-370) vs. 200 ml (180-300), $p=0,8$, odpowiednio dla grupy A i B. Należy podkreślić, że aż 73,1% pacjentów z ramienia hemofiltracji oraz 76,9% chorych z grupy kontrolnej miało wykonywane zabiegi PCI w trybie pilnym ze względu na występowanie ACS. Dane z piśmiennictwa nieznacznie różnią się od obserwacji własnych, gdyż w większości badań ilość kontrastu zużywana na zabieg PCI wynosiła do 200 ml w STEMI [84] oraz do 180 ml w NSTEMI-ACS [85].

Czasy trwania hospitalizacji obu grup pacjentów były porównywalne, niemniej jednak obserwowano tendencję w kierunku wydłużenia czasu pobytu w szpitalu u pacjentów leczonych za pomocą CVVH. Najprawdopodobniej fakt ten można wytłumaczyć gorszym stanem ogólnym pacjentów z grupy A oraz inwazyjnością procedury CVVH, która potencjalnie może wydłużyć hospitalizację. Zupełnie inne wyniki zostały opublikowane przez Teo LY i wsp. Mianowicie, w przeprowadzonej przez tych badaczy ocenie retrospektywnej ultrafiltracji i leczenia diuretycznego u pacjentów z HF, zastosowanie leczenia nerkozastępczego istotnie skracało pobyt w szpitalu (5.0 vs. 9.6 dni, $p<0,001$ odpowiednio dla grupy interwencyjnej i kontrolnej) [86]. Jednakże, porównywane przez autorów grupy pacjentów były jednorodne pod względem zaawansowania HF oraz innych czynników obciążających, takich jak wyjściowe stężenia kreatyniny. Można domniemywać, że gdyby grupy CVVH i kontrolne opisywane w

niniejszej pracy były jednorodne, również w moich obserwacjach zastosowanie CVVH nie wpływałoby na wydłużenie pobytu w szpitalu.

Częstość występowania CIN w grupie A wyniosła 15,4%, podczas gdy w grupie B aż 26,9% pacjentów doświadczyło tego powikłania. Pomimo, że odsetek pacjentów z grupy CVVH, u których wystąpiła CIN był aż dwukrotnie niższy od częstości wystąpienia tego powikłania w grupie kontrolnej, różnica ta nie była znamienna statystycznie ($p=0,49$). W związku z tym można wnioskować, że u pacjentów poddawanych zabiegom CVVH obserwowano tendencję w kierunku obniżenia ryzyka nefropatii pokontrastowej. Jest możliwe, że brak istotności statystycznej jest spowodowany dosyć małą liczebnością badanych grup. Jak potwierdza szereg badań klinicznych, w których oceniano wpływ terapii nerkozastępczej na ryzyko wystąpienia CIN, a do których to włączono większą grupę pacjentów, zabieg CVVH skutecznie obniżał ryzyko uszkodzenia nerek [71, 72]. Należy jednak podkreślić, że wymienione badania zostały zaprojektowane celem oceny obniżenia ryzyka wystąpienia CIN u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, bez współistniejącej HF oraz ACS. Zatem należy z dużą ostrożnością porównywać wyniki aktualnej pracy do danych z piśmiennictwie. Jak wiadomo, współistniejąca zaawansowana HF, jak również współistniejący ACS są niezależnymi predyktorami wystąpienia CIN [35, 87], istotnie zwiększającymi ryzyko ostrego uszkodzenia nerek podczas wykonywania procedur z użyciem kontrastu. Interesujące wyniki dotyczące wpływu pojedynczej sesji CVVH u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz ACS, poddawanych zabiegom PCI, zostały opublikowane przez Guastoni i wsp. [88]. W tym badaniu 6-godzinny zabieg CVVH przeprowadzany po podaniu kontrastu powodował usunięcie środka cieniującego w ilości porównywalnej z wydalaniem kontrastu przez nerki w ciągu 12 godzin. Ten efekt przekładał się na obniżenie częstości występowania CIN [88].

Jest prawdopodobne, że gdyby grupy A i B były w pełni porównywalne pod względem liczby czynników ryzyka pogorszenia czynności nerek, graniczna różnica w liczbie chorych, u których doszło do CIN stałaby się istotna statystycznie. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. W 2015 roku grupa Marenzi i wsp. przeprowadziła zbliżone do niniejszej pracy badanie interwencyjne, w którym badacze

ocenili wpływ CVVHDF na ryzyko wystąpienia CIN u pacjentów z ACS i współistniejącym uszkodzeniem serca i nerek [75]. W grupie pacjentów poddanych CVVHDF CIN występowała z częstością jedynie 10%, podczas gdy w grupie kontrolnej powikłanie to wystąpiło aż u 40% pacjentów ($p=0,015$). Przy porównywalnej liczebności pacjentów lepsze wyniki uzyskane przez grupę z Mediolanu w porównaniu do niniejszej pracy można prawdopodobnie tłumaczyć różnicami w stosowanych technikach nerkozastępczych. Mechanizm działania hemofiltracji polega na zjawisku konwekcji, podczas gdy w przypadku hemodiafiltracji konwekcja w bardzo skuteczny sposób jest połączona z dyfuzją [89]. Jak wiadomo, hemofiltracja jest nakierowana przede wszystkim na redukcję wolemii, a zatem znajduje swoje zastosowanie głównie u pacjentów ze zdekompensowaną HF [90]. W przypadku współistniejącego ostrego uszkodzenia nerek hemodiafiltracja może być bardziej skuteczna [91]. W swojej pracy Saudan i wsp. porównywali CVVH z CVVHDF u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek. Badacze wykazali, że 28-dniowe przeżycie w grupie ze stosowaną CVVHDF było istotnie wyższe od przeżycia w grupie CVVH (58 vs. 39%, $p=0,03$). Ta zależność utrzymywała się również w 3-miesięcznej obserwacji (59 vs. 34% odpowiednio dla grupy CVVHDF i CVVH, $p=0,0005$). Ponadto, w analizie wieloczynnikowej stosowanie CVVHDF było istotnym czynnikiem obniżającym ryzyko zgonu w 3-miesięcznej obserwacji od momentu wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek. A zatem, praca ta pokazuje korzyści płynące z sumowania różnych technik nerkozastępczych, opierających się na zjawisku konwekcji, nakierowanym głównie na usuwanie cząsteczek o dużym ciężarze oraz dyfuzji, pozwalającej usuwać substancje drobnocząsteczkowe [91].

Jak wcześniej wspomniano, rzeczywiste ryzyko wystąpienia CIN w grupie CVVH wyniosło 15,4%, czyli było nieznacznie powyżej ryzyka umiarkowanego w skali stratyfikacji ryzyka wg Mehran [35]. Gdyby jednak spróbować oszacować ryzyko wystąpienia CIN w tej grupie pacjentów stosując kryteria zawarte w tejże skali, to obliczone ryzyko wynosiłoby 26,1% - byłoby zatem wysokie i podobne do 26,9-procentowego ryzyka w grupie kontrolnej [35]. W badanej przez Marenzi i wsp. populacji pacjentów z ACS i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek ryzyko

wystąpienia CIN wyniosło aż 40% [87]. W swojej pracy wykazałam, że u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia CIN powikłanie to wystąpiło rzadko w stosunku do przewidywanego ryzyka. Wytłumaczeniem tego może być fakt okołozabiegowego stosowania CVVH. Ma to uzasadnienie teoretyczne, gdyż hemofiltracja powoduje bezpośrednią eliminację kontrastu z krwiobiegu, co w połączeniu z rozcieńczeniem środka cieniującego poprzez infuzję płynu substytucyjnego obniża jego stężenie w osoczu, a tym samym zmniejsza bezpośredni toksyczny wpływ na nerki [72]. Jak już wspomniano, podając płyn substytucyjny i ustawiając parametry ultrafiltracji zgodnie ze stanem nawodnienia pacjenta możemy uzyskać adekwatny stan wodny nawet u pacjentów z cechami zaawansowanej HF, nie obawiając się dekompensacji układu krążenia [92, 93]. Szczególne korzyści ze stosowania CVVH w prewencji CIN mogli odnieść pacjenci ze współistniejącym ACS. Z jednej strony, hemofiltracja moduluje proces zapalny [94] typowo towarzyszący ostremu zespołowi wieńcowemu [95] i wynikający z samej procedury PCI [96], z drugiej zaś umożliwia zachowanie stabilności hemodynamicznej pacjenta poprzez utrzymywanie stałej objętości krwi krążącej i chroniąc przy tym nerki przed hipoperfuzją [61]. Niewątpliwym atutem zastosowanego przeze mnie protokołu hemofiltracji jest fakt, że sam zabieg CVVH rozpoczynał się tuż przed podaniem pierwszej dawki kontrastu. Wiadomym jest fakt, że zmiany hemodynamiczne, wywołane szkodliwym wpływem adenozyliny i wolnych rodników zachodzą już po kilku sekundach od podania kontrastu [97], podczas gdy zmiany histopatologiczne widoczne są po 15 minutach [98]. A zatem, zastosowanie ciągłej terapii nerkozastępczej jeszcze przed podaniem środka cieniującego może skuteczniej chronić przed wystąpieniem CIN.

5.3. Zmiany stężeń laboratoryjnych markerów niewydolności nerek i niewydolności serca

Nefropatia pokontrastowa wciąż jeszcze rozpoznawana jest na podstawie absolutnej lub względnej zmiany stężenia kreatyniny w 2-3 dobie w porównaniu do jej

wyjściowych wartości po narażeniu na kontrast. Przedstawione wyniki wykazują, że zmiany stężeń kreatyniny w obu grupach pacjentów przebiegały odmiennie. W grupie A najwyższe stężenie kreatyniny obserwowano przy przyjęciu, podczas gdy minimalne wartości kreatynina osiągała w 24h, czyli tuż po zakończeniu procedury CVVH ($161,8 \pm 63,4$ vs. $124,7 \pm 39,8$, $p=0,003$). Po takim istotnym spadku stężenie kreatyniny stopniowo rosło do 72h, niemniej jednak nie osiągało maksymalnych wartości początkowych. Te zmiany stężeń kreatyniny u pacjentów poddawanych zabiegom CVVH są zbieżne z obserwacjami innych badaczy [74] z tą różnicą, że Choi i wsp. zaobserwowali w 3. dobie wzrost stężenia kreatyniny przekraczający wartości wyjściowe. Marenzi i wsp. u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych zabiegowi hemofiltracji obserwował minimalne stężenie kreatyniny w 2. dobie, a następnie stężenie to powracało w trzeciej dobie do wartości wyjściowych, lecz ich nie przekraczało [72]. Inny punkt czasowy minimalnego poziomu kreatyniny najprawdopodobniej można tłumaczyć różnicą w protokole badania, gdyż badacze z Mediolanu rozpoczęli zabieg CVVH na 6h przed PCI i kontynuowali go przez kolejną dobę, a zatem terapia CVVH trwała o 6 godzin dłużej niż w przedstawionej pracy. Ponadto, poza chorobą nerek pacjenci nie byli obciążeni innymi czynnikami ryzyka CIN. Maksymalny spadek stężenia kreatyniny tuż po zakończeniu procedury hemofiltracji może być sztucznie zaniżony ze względu na jej bezpośrednie usuwanie podczas zabiegu CVVH wraz z równoczesnym rozcieńczeniem krwi poprzez podaż płynu substytucyjnego [74]. Ten efekt utrzymuje się tylko przez jedną dobę. Oznaczenia kreatyniny w celu diagnostyki CIN u pacjentów poddawanych CVVH są uzasadnione w 48-72h po zabiegu, kiedy dochodzi do wzrostu kreatyniny do poziomu odzwierciedlającego czynność nerek [99]. Trzeba jednak zaznaczyć, że stężenie kreatyniny nie jest doskonałym narzędziem diagnostycznym do oceny CIN i wciąż trwają prace w poszukiwaniu idealnego markera pogorszenia funkcji nerek, jak cystatyna C [100] lub ostrego uszkodzenia nerek, jak KIM-1 lub NGAL [101, 102].

U pacjentów z grupy B najniższe stężenie kreatyniny było obserwowane przy przyjęciu, następnie obserwowano stopniowy jej wzrost po koronarografii/PCI, aż do osiągnięcia maksymalnych wartości w 48h, po czym następowała tendencja spadkowa.

Należy jednak podkreślić, że podczas pobytu pacjenta w szpitalu, każde kolejne stężenie kreatyniny było wyższe od wyjściowego. Te obserwacje znajdują swoje odzwierciedlenie w badaniu Marenzi, który w podobny sposób określił typową dynamikę zmian stężenia kreatyniny u pacjentów poddawanych zabiegom z użyciem kontrastu [72].

Podsumowując, podczas pobytu w szpitalu u pacjentów poddawanych zabiegowi CVVH obserwowano obniżenie stężenia kreatyniny, podczas gdy w grupie kontrolnej zanotowano jej wzrost. Ciekawych danych dotyczących zmian stężenia kreatyniny podczas pobytu w szpitalu dostarcza praca Shacham i wsp. dotycząca pacjentów ze STEMI, leczonych za pomocą pierwotnej PCI [103]. Mianowicie, u pacjentów, u których podczas pobytu w szpitalu odnotowano wzrost stężenia kreatyniny istotnie częściej obserwowano większą liczbę powikłań, jak również większą 30-dniową i pięcioletnią śmiertelność [103]. Tym samym, pacjenci u których podczas pobytu w szpitalu obserwowano wzrost stężenia kreatyniny mają gorsze rokowanie, nawet jeśli wzrost ten nie spełniał kryteriów rozpoznania CIN.

Wiadomo, że stężenie NT-proBNP ściśle koreluje z ciężkością HF oraz nasileniem objawów w klasyfikacji NYHA [104]. W badanej populacji stężenie NT-proBNP było bardzo wysokie (mediany 7185,5 oraz 6814 pg/ml odpowiednio dla grupy A i B, $p=0,65$), co świadczy o znacznym stopniu zaawansowania HF. Liu i wsp. w swojej pracy dowodzą, że NT-proBNP jest nie tylko markerem zaawansowania HF, ale także niezależnym predyktorem wystąpienia CIN (OR 3.30, 95% CI (1.57–6.93), $p=0.002$) [105]. Celem oceny ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej jako punkt odcięcia autorzy proponują przyjąć poziom NT-proBNP wynoszący 537 pg/ml, co z 73,1% czułością i 70,0% specyficznością pozwala przewidzieć CIN (statystyka C=0,754, 95% CI (0,67-0,84), $p<0,001$). Stężenie NT-proBNP wyższe niż 537 pg/ml było predyktorem zwiększonej śmiertelności w 2,5-letniej obserwacji [105]. Te dane korespondują z wynikami pozostałych badań, według których wysokie wyjściowe stężenie NT-proBNP ma znaczenie w predykcji CIN u pacjentów z ACS [106] poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej [107]. Należy podkreślić, że poprawna interpretacja

podwyższonego stężenia NT-proBNP u pacjentów z HF ze współistniejącym zaburzeniem czynności nerek jest dosyć trudna. Wiadomo, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, a szczególnie ci poddawani regularnej dializoterapii mają podwyższone stężenie NT-proBNP [108]. U podstawy tego zjawiska leży metabolizm peptydów natriuretycznych. Czas półtrwania NT-proBNP wynosi około 120 minut, a jego wydalanie odbywa się w wyniku filtracji kłębuszkowej [109]. U pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się mocną ujemną korelację między eGFR a stężeniem NT-proBNP [110]. Ten sam mechanizm leży u podstawy podwyższonego stężenia NT-proBNP u osób starszych [110]. Niemniej jednak większość autorów nie podważa wartości diagnostycznej i prognostycznej NT-proBNP u pacjentów z HF [109], podając przy tym jedynie zdecydowanie wyższy punkt odcięcia przy współistniejącej chorobie nerek [111].

Z przedstawionych wyników pracy wynika, że po zabiegu CVVH u pacjentów obserwowano istotny spadek NT-proBNP. Ta tendencja spadkowa utrzymywała się również w 48h po zabiegu. Wyniki te są zbieżne z danymi uzyskanymi przez innych autorów. W badaniu ULTRADISCO oceniającym wpływ ultrafiltracji w porównaniu do leczenia diuretycznego u pacjentów ze zdekompensowaną HF zanotowano istotny spadek stężenia NT-proBNP po zabiegu [112]. Obniżenie stężenia NT-proBNP po zabiegu CVVH najprawdopodobniej jest pochodną obniżenia napięcia ścian serca poprzez zastosowanie ultrafiltracji, jak również bezpośredniej eliminacji markera podczas zabiegu [109]. Należy zauważyć, że eliminacja NT-proBNP odbywa się tylko przy zastosowaniu hemofiltrów typu „high-flux”, podczas gdy przy wykorzystaniu hemofiltrów „low-flux” stężenie markera po zabiegu wręcz rośnie [109]. Madsen i wsp. zaobserwowali redukcję poziomu NT-proBNP aż o 30% po zastosowaniu powyższych filtrów [113].

Jak już wspomniano, podczas pobytu w szpitalu w grupie poddawanej CVVH zaobserwowałam istotny spadek poziomu NT-pro BNP o prawie 50% w porównaniu do stężenia wyjściowego. Powyższe zjawisko może w sposób istotny przekładać się na rokowanie pacjentów, o czym świadczy praca Salah i wsp. Badacze ci przeprowadzili analizę w poszukiwaniu czynników o znaczeniu rokowniczym u pacjentów ze

zdekompensowaną AHF. Autorzy udowodnili, że najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF jest spadek NT-proBNP o ponad 30% od poziomu wyjściowego. Przekłada się to na poprawę rokowania, a mianowicie na obniżenie śmiertelności o 15%, nawet przy współistniejącym pogorszeniu czynności nerek [114]. Szereg badań potwierdza istotność rokowniczą obniżenia poziomu NT-pro BNP w trakcie hospitalizacji u pacjentów z HF [115, 116]. W świetle opisanych faktów uzasadnione jest stosowanie bardziej agresywnej terapii odwadniającej, najlepiej bez powodowania aktywacji systemu RAA, celem doprowadzenia do obniżenia poziomu NT-proBNP.

Poza pomiarem NT-proBNP w swoim badaniu oceniłam stężenie białka C-reaktywnego (*ang. C-reactive protein, CRP*) w badanej populacji, jak również dynamikę zmian tego markera u pacjentów poddawanych zabiegowi CVVH. Badacze coraz częściej dochodzą do wniosku, że w patogenezie HF istotną rolę może odgrywać aktywacja układu immunologicznego [117]. Zatem, w pewnych aspektach HF można rozpatrywać jako przewlekły proces zapalny [118]. Należy zauważyć, że badana przeze mnie populacja pacjentów, zarówno poddawana zabiegom CVVH jak i grupa kontrolna, cechowała się podwyższonym wyjściowym poziomem CRP (mediana 15,5 oraz 16,25 mg/l odpowiednio dla grupy A i B, $p=0,51$). Występowanie podwyższonego stężenia CRP u pacjentów z HF było obserwowane w kilku mniejszych badaniach [119, 120] i zostało potwierdzone w dużym badaniu randomizowanym Val-HeFT [118]. Ponadto badacze zauważyli, że pacjenci z wyższymi poziomami CRP mieli bardziej nasilone objawy HF. Poziom CRP był również niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności oraz chorobowości [118]. Przyczyna tego zjawiska nie jest do końca poznana. Wciąż nie jest rozstrzygnięta kwestia, czy CRP jest jedynie markerem zapalnym czy też w sposób istotny moduluje przebieg choroby [118]. CRP jest białkiem ostrej fazy, produkowanym przez hepatocyty stymulowane cytokinami, głównie interleukiną-6 (IL-6), w odpowiedzi na bodźce zapalne [121]. Uważa się, że dysfunkcja lewej komory, uszkodzenie wątroby i nerek spowodowane obniżeniem rzutu serca, hipoperfuzja, hipoksja oraz zastój żylny mogą powodować hiperprodukcję IL-6, a zarazem stymulować syntezę CRP [122]. Z drugiej strony, CRP poprzez aktywację układu dopełniacza stymuluje produkcję cytokin

[118], powodując tym samym utratę miocytów, co skutkuje negatywną przebudową i dysfunkcją lewej komory [118]. Są badania sugerujące, że CRP osłabia produkcję tlenku azotu [123] i cechuje się bezpośrednim prozapalnym wpływem na komórki śródbłonna [124]. A zatem, CRP w różny sposób może doprowadzać do pogorszenia przebiegu HF. Jak już wspomniano wcześniej, w badanej przez mnie populacji chorych poddawanych zabiegowi CVVH obserwowano wzrost stężenia CRP tuż po zabiegu, jak również po upływie 48h. Powyższe zjawisko wydawałoby się przeczyć poprzednim doniesieniom dotyczącym eliminacji prozapalnych cytokin z krwiobiegu poprzez terapię CVVH [125]. Jak już było omawiane, produkcja CRP jest stymulowana poprzez prozapalne cytokiny, z czego wynika, że ich eliminacja poprzez zabieg CVVH powinna przyczynić się do obniżenia wartości CRP. Istotnie, Yilmaz i wsp. w swojej pracy opisali, że dołączenie ultrafiltracji jako terapii uzupełniającej u pacjentów wymagających przewlekłej dializoterapii powoduje istotne obniżenie poziomu CRP oraz BNP [126]. O istotnym obniżeniu poziomu prozapalnych cytokin i CRP po zabiegu CVVH u pacjentów z sepsą donosiła również grupa autorów z Chin [125].

Uzyskane w ramach niniejszej pracy dane prawdopodobnie należy tłumaczyć kilkoma istotnymi czynnikami. Mianowicie, ponad 70% wszystkich badanych pacjentów poddawanych terapii CVVH było hospitalizowanych w trybie pilnym z powodu ACS. Jak wiadomo, sam ostry zespół wieńcowy sprzyja wzrostowi CRP. Ponadto, wyższy poziom CRP jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [127], jak również zwiększa ryzyko wystąpienia CIN [128]. Pietila i wsp. w swoim badaniu oceniającym wpływ CRP na rokowanie u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia serca poddawanych leczeniu trombolitycznemu opisali, że maksymalne stężenia CRP były obserwowane w okresie od 2 do 4 dni po zawale [129].

Kolejnym powodem podwyższonych wartości CRP w badanej populacji chorych po zabiegu hemofiltracji może być bezpośredni wpływ angioplastyki wieńcowej inicjującej proces zapalny. W swojej pracy Gottsauner-Wolf i wsp. udowodnili, że u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ma miejsce istotny wzrost CRP po planowym zabiegu PCI z osiągnięciem najwyższego poziomu w 48h [130]. Ponadto, u pacjentów którzy w późniejszej obserwacji rozwinęli restenozę, wzrost poziomu CRP

obserwowano do 120h po zabiegu [130]. U pacjentów ze złożonymi zmianami miażdżycowymi (zwężenie typu C) obserwowano większy wzrost stężenia CRP po zabiegu PCI. To zjawisko autorzy tłumaczą rozwojem lokalnego stanu zapalnego, towarzyszącego procesowi gojenia w odpowiedzi na implantację stentu [130]. Reasumując, wzrost stężenia CRP w obserwowanej grupie pacjentów jest wypadkową działania czynników, które z jednej strony aktywują procesy prozapalne, takie jak ACS czy zabieg PCI, z drugiej zaś przyczyniają się do eliminacji prozapalnych cytokin.

Istotnym klinicznie wynikiem pracy jest fakt wzrostu frakcji wyrzutowej u pacjentów poddawanych zabiegowi CVVH. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie wartości EF po zabiegu hemofiltracji (średnia EF 37,64% vs. 32,96). Ten fakt był już wcześniej opisywany w piśmiennictwie. Giglioli i wsp. w swoim badaniu opisywali, że pojedyncza sesja CVVH poprawia rzut serca, jak również zwiększa kurczliwość lewej komory [62]. Do podobnych wniosków doszła grupa autorów na czele z Fadel. Oceniając funkcję skurczową lewej komory w populacji dziecięcej zauważyli, że terapia nerkozastępcza w sposób istotny poprawia EF [131]. Podłoże tego zjawiska nie jest do końca jasne. Teoretycznie mogłoby ono wynikać ze związanego z obniżeniem wolemii zmniejszenia objętości rozkurczowej lewej komory i poprawy jej kurczliwości spowodowanego przesunięciem w lewo poza szczyt krzywej Francka-Sterlinga. W analizowanych wynikach nie potwierdzono znamiennego zmniejszenia LVEDV, co może wynikać z opisanych wyżej ograniczeń technicznych badania echokardiograficznego w badanej grupie. Boyle i wsp. w swojej pracy opisywali, że obrzęk i przeciążenie objętościowe występujące w HF powodują niedokrwienie i martwicę miocytów, przerost i włóknienie mięśnia serca oraz szereg zaburzeń w zakresie lewej komory. Zmniejszenie przewodnienia może spowodować cofnięcie się powyższych zmian poprzez redystrybucję płynów i zmniejszenie obrzęku śródmiąższowego mięśnia sercowego z następową poprawą jego kurczliwości [132]. Uzyskane wyniki dotyczące oceny kurczliwości należy traktować z rezerwą ze względu na stosunkowo małą liczebność badanej grupy i trudności techniczne w wykonaniu

badania echokardiograficznego, związane z wymuszoną pozycją pacjenta na wznak. Uzyskane pomiary mogły być obciążone błędem pomiarowym.

5.4. Zdarzenia niepożądane związane z CVVH

Do najczęstszych opisywanych powikłań terapii CVVH należą zdarzenia związane z samą procedurą, takie jak wykrzepienie hemofiltera, zakażenia, krwiaki i krwawienia w miejscu założenia cewnika żylnego, powstanie przetok tętniczo-żylnych, jak również powikłania ogólne, do których można zaliczyć krwawienia wymagające transfuzji krwi, anemia po zabiegu oraz pogorszenie funkcji nerek aż do konieczności stosowania dializoterapii. W przeprowadzonym przez Cruz i wsp. przeglądzie dotyczącym stosowania technik nerkozastępczych w prewencji CIN powikłania były rzadkie i związane głównie z samą procedurą (pojedynczy epizod wykrzepienia hemofiltera) lub z miejscem wkłucia (3 przypadki krwawienia z miejsca wkłucia) [99].

W badaniu CARRESS-HF w grupie ultrafiltracji istotnie częściej obserwowano powikłania, w tym powikłania krwotoczne oraz związane z miejscem wkłucia [68]. Inne wnioski płyną z badania UNLOAD. W porównaniu do ramienia ultrafiltracyjnego w grupie leczonej za pomocą diuretyków istotnie częściej obserwowano krwawienie, przy czym głównie z przewodu pokarmowego [67]. Jak wynika z powyższego przeglądu literatury, do najczęstszych powikłań towarzyszących terapii nerkozastępczej można zaliczyć krwawienia oraz powikłania związane z samą procedurą hemofiltracji.

W przeprowadzonym badaniu obserwowano nieistotny trend w kierunku zwiększonej częstości krwawień wymagających transfuzji KKCz w grupie pacjentów poddawanej terapii CVVH w porównaniu do grupy kontrolnej (19,2 vs. 7,7%, odpowiednio dla grupy A i B, $p=0,42$). Istotnym jest fakt, że w grupie CVVH krwawienia były obserwowane wyłącznie u osób płci żeńskiej (100%, $p=0,004$), a spośród włączonych do grupy A kobiet aż 50% wymagało przetoczenia KKCz. Należy zauważyć, że wszystkie krwawienia były związane z miejscem wkłucia. Nie obserwowano krwawień do układu pokarmowego ani do ośrodkowego układu nerwowego. Jak już wspomniano, głównym źródłem krwawień u pacjentów leczonych CVVH było miejsce

wkłucia, co wynika najprawdopodobniej z protokołu badania. Pacjenci poddawani hemofiltracji w tym samym czasie mieli założone wkłucie do tętnicy udowej, gdyż jednocześnie mieli wykonany zabieg koronarografii/PCI. Jak wiadomo, terapia nerkozastępcza wymaga heparynizacji pacjenta, co uniemożliwiało usunięcie kaniuli tętniczej po wykonaniu zabiegu PCI u pacjentów z grupy A. Zatem przez okres 24h u wszystkich utrzymywano dwa wkłucia – tętnicze i żyłne. Ponadto, wszyscy pacjenci po zabiegu PCI poza leczeniem antykoagulacyjnym mieli włączoną podwójną terapię przeciwplateletową. Powyższe fakty najprawdopodobniej przyczyniły się do dużej liczby krwawień. A zatem, podczas przeprowadzania PCI w trakcie terapii nerkozastępczej ważnym aspektem jest wybór dostępu naczyniowego, jak również sposobu okluzji miejsca wkłucia. Rutynowe stosowanie dostępu promieniowego celem przeprowadzenia zabiegu PCI lub wykorzystanie urządzeń zamykających wkłucia do tętnic udowych może prawdopodobnie istotnie obniżyć częstość występowania krwawień.

Jak już wspomniałam wcześniej, wszystkie krwawienia obserwowane w grupie CVVH dotyczyły kobiet. Wiadomym jest fakt, że płeć kobieca jest czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawień [133, 134]. Interesujące dane dotyczące ryzyka krwawień u pacjentów poddawanych zabiegom PCI uzyskała grupa autorów na czele z Ndrepepa. Badacze ci zauważyli, że płeć żeńska była niezależnym predyktorem krwawień, a w szczególności krwawień z miejsca wkłucia do tętnicy udowej wspólnej (10,1 u kobiet vs. 5,4% u mężczyzn, OR 2,0 95%CI (1,59-2,5), $p < 0,001$) [135]. Przyczyna tego zjawiska nie jest do końca znana. Autorzy twierdzą, że płeć kobieca *per se* powoduje wzrost częstości krwawień. Zjawisko to częściowo można wytłumaczyć uwarunkowaniami anatomicznymi. Tętnica udowa wspólna u kobiet jest krótsza i ma mniejszą średnicę, a wszystkie manipulacje wykonywane w jej obrębie powodują większy uraz [136]. To samo zjawisko można odnieść do układu żylnego. W swoim badaniu u wszystkich pacjentów bez względu na płeć do procedury CVVH stosowałam 13,5F cewniki, które w przypadku kobiet mogły w sposób znaczący zwiększyć ryzyko urazu żyły udowej. A zatem, kwalifikując kobiety do terapii CVVH należy rozważyć potencjalne korzyści z jej przeprowadzenia w kontekście możliwych powikłań krwotocznych. Po podjęciu decyzji

o zastosowaniu tej terapii konieczne jest zachowanie szczególnej staranności w wyborze i uzyskiwaniu dostępow naczyniowych oraz dawkowaniu leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych. Postęp technologiczny prowadzący do zmniejszenia średnicy cewników do CVVH może istotnie zmniejszyć ryzyko krwawień miejscowych.

Spośród znanych czynników ryzyka w regresji jednoczynnikowej predyktorem rozwoju CIN w całej badanej przez mnie populacji (grupy A oraz B łącznie) na poziomie istotności $p < 0,05$ była jedynie płeć (OR 2,15, CI (1,03-4,49), $p = 0,04$). Szereg badaczy potwierdza, że płeć kobieca jest niezależnym predyktorem CIN zarówno wśród osób z przewlekłą chorobą nerek [137], jak również przy wyjściowo nieuszkodzonej czynności nerek [138]. Brak istotności statystycznej wśród pozostałych znanych czynników ryzyka rozwoju CIN wynika najprawdopodobniej z faktu małej liczebności badanej przez mnie populacji.

Ze względu na istotnie wyższe ryzyko wystąpienia nefropatii pokontrastowej z jednej strony oraz istotnie częstsze powikłania krwotoczne z drugiej, należy zachować szczególną ostrożność kwalifikując kobiety do zabiegu CVVH. Dla każdej pacjentki konieczne jest indywidualne rozważenie korzyści, które może odnieść z tej terapii w kontekście możliwych powikłań krwotocznych.

5.5. Odległe rokowanie pacjentów

Szereg badań donosi o pozytywnych odległych efektach nawet pojedynczej sesji CVVH. W badaniu przeprowadzonym przez Marenzi i wsp. oceniającym wpływ hemofiltracji na rozwój CIN u pacjentów poddawanych PCI ze współistniejącą chorobą nerek, pojedyncza sesja CVVH powodowała odległe skutki pozytywne. Mianowicie, u pacjentów poddawanych w/w terapii obserwowano istotnie niższą chorobowość i śmiertelność wewnątrzszpitalną i roczną w porównaniu do grupy kontrolnej [72]. Podobne wnioski płyną z badań dotyczących zastosowania leczenia nerkozastępczego u pacjentów z HF. W badaniu UNLOAD obserwowano mniejszą częstość ponownych

hospitalizacji z powodu HF w ciągu 90 dni po wypisie ze szpitala, mniejszą ilość niezaplanowanych wizyt, jak również krótszy okres pobytu w szpitalu u pacjentów z ramienia ultrafiltracji [67]. Pomimo wykazania niekorzystnych wyników stosowania ultrafiltracji w porównaniu do leczenia diuretycznego u pacjentów z HF, w badaniu CARRESS-HF 60-dniowa śmiertelność w obu badanych grupach pacjentów była porównywalna [68]. Badanie CUORE, oceniające zastosowanie CVVH lub leczenia moczopędnego u chorych ze zdekompensowaną HF nie wykazało różnicy w jednorocznej śmiertelności w obu grupach pacjentów, natomiast złożony punkt końcowy, składający się ze śmiertelności oraz rehospitalizacji istotnie rzadziej występował w grupie poddanej ultrafiltracji [69]. Najnowsze badanie AVOID-HF nie wykazało różnicy w 90-dniowej śmiertelności u pacjentów z HF leczonych diuretycznie w porównaniu z leczonymi z wykorzystaniem terapii nerkozastępczej [70].

A zatem, w dotychczas przeprowadzonych badaniach randomizowanych zastosowanie ultrafiltracji u pacjentów z niewydolnością serca było równoważne z terapią moczopędną pod względem wpływu na śmiertelność lub skutkowało poprawą rokowania pacjentów poddanych CVVH.

W badanej populacji w czasie 3,5-letniej obserwacji zmarło 18 pacjentów (34,6%), z czego w pierwszym roku po wypisie ze szpitala 10 (55,6%) chorych. Średni czas do wystąpienia zgonu pacjentów w badanej populacji wyniósł $31,4 \pm 15,8$ miesięcy. W grupie A w trakcie obserwacji zmarło 8 pacjentów, z czego 3 (37,5%) chorych zmarło w pierwszym roku po wypisie ze szpitala, podczas gdy w grupie B zmarło 10 pacjentów, z czego u 7 (70%) pacjentów stwierdzono zgon w pierwszym roku po wypisie ze szpitala. Jak wiadomo, u pacjentów z HF po 75 roku życia ok. 50% chorych umiera po 3 latach od pierwszego rozpoznania choroby. A zatem, przy średniej wieku pacjentów 73 lata, śmiertelność w badanej populacji była niższa od oczekiwanej.

We wszystkich uprzednio wspomnianych badaniach oceniających wpływ CVVH na rokowanie, maksymalny okres obserwacji pacjentów wynosił jeden rok. Jak wynika z Ryc. 27 porównanie rokowania grup A i B w jednorocznej obserwacji, wskazywało na niższą śmiertelność u pacjentów poddawanych terapii nerkozastępczej ($p=0,029$), co jest o tyle istotne, że jak wspomniano wcześniej pacjenci z tej grupy mieli wyjściowo

większe ryzyko dysfunkcji nerek. Przy porównaniu grup A i B w obserwacji 3,5-letniej zanotowano jedynie nieznamienny trend w kierunku lepszego rokowania w grupie pacjentów leczonych CVVH w porównaniu do grupy leczonej konwencjonalnie. Może to wynikać z wielu innych przyczyn, różnych od stopnia uszkodzenia nerek, pogarszających rokowanie tych pacjentów w tak długim okresie obserwacji.

Podsumowując, terapia CVVH jest bezpieczną i potencjalnie skuteczną metodą zapobiegania nefropatii pokontrastowej u pacjentów z niewydolnością serca i nerek, również u pacjentów ze współistniejącym ACS. Powyższa terapia może przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów w obserwacji rocznej.

5.6. Ograniczenia pracy

Wykonana praca ma szereg ograniczeń. Przede wszystkim należy zauważyć, że przeprowadzone badanie nie było *sensu stricte* badaniem randomizowanym. Ponadto, włączeni pacjenci byli leczeni na różnych oddziałach. Mianowicie, chorzy poddawani terapii CVVH byli przyjmowani do ZHiA, podczas gdy pacjentów z grupy kontrolnej hospitalizowano na KChW. Ten fakt teoretycznie mógł wpłynąć na przebieg leczenia.

Stosunkowo mała liczebność badanych grup mogła przyczynić się do braku znamienności statystycznej między innymi w zakresie obserwowanych różnic częstości występowania nefropatii pokontrastowej. Trend w kierunku zmniejszenia przypadków CIN u osób poddawanych CVVH prawdopodobnie mógłby być istotny statystycznie przy większej liczbie chorych, lecz przedstawiony materiał nie pozwala na wysnuć takiego wniosku w sposób jednoznaczny. Ponadto, zbyt mała liczebność porównywalnych grup nie pozwala na ekstrapolowanie uzyskanych danych na szerszą populację. Dla osiągnięcia tego celu należy przeprowadzić szersze badanie randomizowane, pozwalające ocenić wpływ hemofiltracji na ryzyko wystąpienia CIN.

Celem rozpoznania pogorszenia funkcji nerek wykorzystano kolejne oznaczenia stężenia kreatyniny. Jak wiadomo, powyższy marker jest późnym markerem uszkodzenia czynności nerek, co mogło przyczynić się do zmniejszenia precyzji uzyskanych wyników. Ponadto, redukcja stężenia kreatyniny po zabiegu CVVH mogła

być częściowo wynikiem bezpośredniego usuwania markera z krwiobiegu w trakcie tej procedury, a nie tylko wynikiem ochronnego wpływu hemofiltracji na funkcję nerek. W przyszłości celem diagnostyki nefropatii pokontrastowej należy rozważyć ocenę nowych, bardziej czułych i specyficznych markerów ostrego uszkodzenia nerek.

Badana przeze mnie populacja była dosyć różnorodna. Z jednej strony ponad 70% chorych było leczonych w przebiegu ACS, co istotnie wpływa na przebieg hospitalizacji, jak również rokowanie pacjentów. Z drugiej zaś strony, pacjenci poddawani zabiegowi CVVH wyjściowo byli obarczeni wyższym ryzykiem wystąpienia nefropatii pokontrastowej, co również mogło przyczynić się do braku istotności statystycznej obserwowanych różnic w zakresie częstości występowania CIN.

6. WNIOSKI

1. Stosowanie terapii CVVH u pacjentów z niewydolnością serca podczas wykonywania procedur z użyciem środków kontrastowych powoduje znamienne zmniejszenie stężenia kreatyniny tuż po zabiegu z nieznamienną tendencją wzrostową w kolejnych dobach, jednak jej stężenie w 3. dobie nie przekracza stężenia wyjściowego.
2. Zastosowanie terapii CVVH u pacjentów z niewydolnością serca jest związane z obniżeniem stężenia NT-proBNP, jak również wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory.
3. Obserwowano nieznamienny statystycznie trend w kierunku obniżenia ryzyka wystąpienia CIN w grupie ze stosowaną terapią nerkozastępczą pomimo wyższego przewidywanego ryzyka CIN w tej grupie.
4. Spośród znanych czynników ryzyka CIN, u pacjentów z niewydolnością serca jedynie płeć żeńska była jej niezależnym predyktorem.
5. Zastosowanie CVVH u pacjentów z niewydolnością serca o dużym ryzyku wystąpienia CIN jest bezpieczne i może być przydatne w prewencji tego powikłania.
6. Należy zachować szczególną ostrożność kwalifikując do terapii CVVH kobiety, gdyż u nich znacznie częściej dochodziło do powikłań krwotocznych.
7. Zastosowanie terapii CVVH u pacjentów z zaawansowaną HF prawdopodobnie zmniejsza jednoroczną śmiertelność chorych. Efekt ten zanika w obserwacji 3,5-letniej.

7. STRESZCZENIE

Wstęp

Niewydolność serca (*ang. heart failure, HF*) pozostaje jednym z największych wyzwań terapeutycznych, zwłaszcza w starzejących się populacjach, gdyż występuje u ok. 1–2% dorosłej ludności tzw. krajów rozwiniętych, przy czym u osób w wieku powyżej 70 lat odsetek ten wynosi ponad 10%. Diagnostyka oraz leczenie niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej, zwłaszcza u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, wymaga badań z użyciem środków cieniujących, których stosowanie może pogorszyć funkcję nerek oraz spowodować wystąpienie nefropatii pokontrastowej (*ang. contrast induced nephropathy, CIN*). Standardowe przygotowanie pacjentów do koronarografii/angioplastyki wieńcowej (*ang. percutaneous coronary intervention, PCI*), polegające na dożylnym podaniu płynów, nie zawsze jest możliwe ze względu na często występujące cechy przewodnienia oraz pilność wskazań do wykonania zabiegu inwazyjnego. Ponadto, takie przygotowanie również całkowicie nie eliminuje ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia CIN. Ciągła żylna-żylna hemofiltracja (*ang. continuous veno-venous hemofiltration, CVVH*) może być wartościową metodą protekcji nerek u wybranych pacjentów z HF.

Cele

1. Ustalenie zmian stężeń laboratoryjnych markerów niewydolności nerek i niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca poddawanych angioplastyce wieńcowej w osłonie ciągłej żylna-żylna hemofiltracji oraz u pacjentów, u których nie stosowano CVVH.
2. Ocena ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej u pacjentów poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej w osłonie CVVH w odniesieniu do pacjentów leczonych PCI, u których stosowano standardową profilaktykę CIN.

3. Ocena bezpieczeństwa stosowania CVVH u pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca poddawanych zabiegom z użyciem radiologicznych środków kontrastowych.
4. Próba identyfikacji grup pacjentów szczególnie narażonych na powikłania zabiegu CVVH.
5. Ocena rokowania odległego u pacjentów poddanych CVVH i leczeniu zachowawczemu.

Metodyka

Do badania włączono 52 kolejnych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w klasie NYHA II-IV z dysfunkcją skurczową lewej komory (EF<45%) oraz z przewlekłą chorobą nerek (stadium III-IV), którzy zostali zakwalifikowani do koronarografii/PCI.

U 26 pacjentów hospitalizowanych w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii poza standardowym schematem przygotowania do zabiegu koronarografii/PCI w okresie okołozabiegowym stosowano leczenie nerkozastępcze pod postacią CVVH (grupa A), podczas gdy u 26 chorych z Kliniki Choroby Wieńcowej UJ CM stosowano typowe przygotowanie do zabiegu (grupa B). Oceniano badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz podstawowe parametry laboratoryjne. Oceniono stężenie kreatyniny w pierwszej, drugiej i trzeciej dobie po zabiegu i ustalono częstość występowania CIN w obu grupach. Ponadto, u pacjentów z grupy A dodatkowo oceniano stężenia NT-proBNP oraz CRP w pierwszej i drugiej dobie po zabiegu. Analizie poddano podstawowe parametry echokardiograficzne przed i po zabiegu CVVH. Ocenione zostały efekty uboczne CVVH.

Analizowano następujące punkty końcowe w obserwacji 3,5-letniej: 1) wystąpienie CIN, 2) konieczność stosowania terapii nerkozastępczej (dializoterapii) w obserwacji odległej, 3) zgon z powodów sercowo-naczyniowych, 4) zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki

Pacjenci z grupy A w porównaniu do pacjentów z grupy B częściej chorowali na cukrzycę (73,1% vs. 38,5%, $p=0,025$), palili papierosy (38,5% vs. 7,7%, $p=0,02$), mieli w wywiadzie zabieg PCI (57,7 vs. 23,1%, $p=0,023$), przy przyjęciu częściej mieli obrzęk płuc (46,1% vs. 11,5%, $p=0,01$) oraz byli w wyższej klasie NYHA ($p=0,03$). Pozostałe parametry podmiotowe i przedmiotowe dotyczące obu grup chorych były porównywalne. Pomimo to, częstość wystąpienia CIN w grupie A była niższa w porównaniu do grupy B (15,4%, vs. 26,9%). Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie ($p=0,49$).

Wśród rutynowych badań laboratoryjnych nie było istotnych statystycznie różnic między dwoma grupami badanymi poza wyższym wyjściowym poziomem kreatyniny ($p=0,017$) oraz potasu ($p=0,018$) w grupie A. W grupie CVVH obserwowano istotny spadek kreatyniny w porównaniu do jej wyjściowych stężeń w pierwszej dobie po zabiegu CVVH ($161,87\pm 63,4$ vs. $124,71\pm 39,8$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,003$) z następnym wzrostem w kolejnych dobach, przy czym najwyższe stężenie kreatyniny było nadal niższe od wyjściowego. W grupie kontrolnej najniższym było wyjściowe stężenie kreatyniny ($129,9\pm 38,1$) z istotnym wzrostem po 24h ($136,4\pm 43,6$, $p=0,049$) oraz tendencją spadkową po 72h ($138,0\pm 70,1$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,55$).

U pacjentów z grupy A po CVVH obserwowano istotne zmniejszenie poziomu NT-proBNP w pierwszej i drugiej dobie po zabiegu ($p=0,015$), podczas gdy stężenie CRP istotnie rosło w tych samych odstępach czasowych ($p=0,016$).

U pacjentów poddawanych terapii CVVH stwierdzono znamienne wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory po zabiegu w stosunku do poziomu wyjściowego ($32,96\pm 11,8$ vs. $37,64\pm 12,8$, $p<0,001$), podczas gdy w zakresie innych parametrów echokardiograficznych analizowanych przed i po zabiegu hemofiltracji nie obserwowano znamienych statystycznie różnic.

Obserwowano trend w kierunku zwiększonej liczby krwawień wymagających transfuzji u pacjentów z grupy A (19,2 vs. 7,7%, $p=0,42$). W grupie A krwawienia były

obserwowane wyłącznie u osób płci żeńskiej (100%, $p=0,004$). Wszystkie krwawienia były związane z miejscem nakłucia naczyń udowych.

W analizie jednoczynnikowej niezależnym predyktorem wystąpienia CIN w całej badanej populacji (grupy A+B) była płeć żeńska (OR 2,15, CI (1,03-4,49), $p=0,04$).

W 3,5-letniej obserwacji śmiertelność wśród pacjentów grupy A wyniosła 31%, a wśród chorych z grupy B 38%. Różnica ta nie była istotna statystycznie. W grupie B większość zgonów obserwowano w pierwszym roku po hospitalizacji (70% vs. 37,5%, dla grupy B i A, $p=0,17$). Prawdopodobieństwo przeżycia w obserwacji rocznej w grupie A było istotnie wyższe niż w grupie B ($p=0,03$). Natomiast w obserwacji 3,5-letniej różnica ta stała się nieznamienna ($34\pm 13,5$ vs. $28,8\pm 17,6$ miesięcy; odpowiednio dla grup A i B, $p=0,29$).

Wnioski

1. Stosowanie terapii CVVH u pacjentów z niewydolnością serca podczas wykonywania procedur z użyciem środków kontrastowych powoduje znamienne zmniejszenie stężenia kreatyniny tuż po zabiegu z nieznamienną tendencją wzrostową w kolejnych dobach, jednak jej stężenie w 3. dobie nie przekracza stężenia wyjściowego.
2. Zastosowanie terapii CVVH u pacjentów z niewydolnością serca jest związane z obniżeniem stężenia NT-proBNP, jak również wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory.
3. Obserwowano nieznamienny statystycznie trend w kierunku obniżenia ryzyka wystąpienia CIN w grupie ze stosowaną terapią nerkozastępczą pomimo wyższego przewidywanego ryzyka CIN w tej grupie.
4. Spośród znanych czynników ryzyka CIN, u pacjentów z niewydolnością serca jedynie płeć żeńska była jej niezależnym predyktorem.
5. Zastosowanie CVVH u pacjentów z niewydolnością serca o dużym ryzyku wystąpienia CIN jest bezpieczne i może być przydatne w prewencji tego powikłania.

6. Należy zachować szczególną ostrożność kwalifikując do terapii CVVH kobiety, gdyż u nich znacznie częściej dochodziło do powikłań krwotocznych.
7. Zastosowanie terapii CVVH u pacjentów z zaawansowaną HF prawdopodobnie zmniejsza jednoroczną śmiertelność chorych. Efekt ten zanika w obserwacji 3,5-letniej.

6. SUMMARY

Introduction

Heart failure (HF) is one of the most challenging therapeutic problems especially in the elderly population. The prevalence of HF is approximately 1-2% of the adult population in developed countries and rises up to 10% in patients above 70 years of age. Contrast media are used to diagnose and guide percutaneous coronary intervention (PCI) of ischemic HF. The usage of contrast media could impair renal function causing a contrast induced nephropathy (CIN). Intravenous fluid infusion prior to coronary angiography/PCI is widely acceptable standard of CIN prophylaxis, however it is often unfeasible, particularly in fluid overloaded patients. Moreover, an adequate hydration in patients with urgent indications for intervention is difficult to achieve in routine practice. Nevertheless, there is no procedure that could completely eliminate the risk of kidney injury after contrast administration in patients with high risk of CIN. The use of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) could be a valuable method of renal protection in selected patients with HF.

Aims of study

1. To determine changes in laboratory markers of heart failure and kidney injury in HF patients undergoing PCI with and without support of CVVH therapy.
2. To assess the risk of CIN occurrence in patients undergoing PCI with simultaneous CVVH therapy compared with patients in whom standard prophylaxis was used.
3. To assess the safety of CVVH in patients with decompensated HF.
4. To identify patients at increased risk for CVVH complications.
5. To analyze the long-term prognosis of patients who underwent CVVH in comparison to standard care.

Study group and methods

The study included 52 consecutive patients with chronic HF (NYHA II-IV), with reduced ejection function (EF<45%) and chronic kidney disease (stages III-IV), referred for coronary angiography/PCI.

In 26 patients (group A) who were admitted to the Department of Hemodynamics and Angiocardiography, CVVH was used as an addition to a standard CIN prophylaxis. In 26 patients admitted to the Coronary Artery Disease Department UJ CM (group B) only standard CIN prophylaxis was used.

Detailed medical history and physical examination as well as standard laboratory blood tests results were collected. Serum creatinine levels were measured at 24, 48 and 72 hours post PCI. Occurrence of CIN was analyzed in both groups. Moreover, in the group A NT-proBNP and CRP were evaluated at 24 and 48 hours. The standard echocardiography parameters were also analyzed. The incidence of adverse events during hospitalization was analyzed.

The study endpoints in 3,5 follow-up were defined as: 1) occurrence of CIN, 2) need for renal replacement therapy, 3) cardiovascular death 4) death from any cause.

Results

A higher prevalence of diabetes (73,1% vs 38,5%, $p=0,025$), cigarette smoking (38,5% vs 7,7%, $p=0,02$), the history of previous PCI (57,7 vs. 23,1%, $p=0,023$) were observed in group A patient compared to the group B patients. On admission group A patients were in significantly higher NYHA class ($p=0,03$) and pulmonary edema was more prevalent (46,1% vs 11,5%, $p=0,01$). Other data related to symptoms and physical examination were comparable for both groups. The prevalence of CIN in group A was lower compared to group B (15,4%, vs. 26,9%), however this difference did not reach statistical significance.

There were no statistically significant differences in routine laboratory measurements, except for higher initial creatinine level ($p=0,017$) and potassium level ($p=0,018$) in group A.

In patients with additional CVVH treatment significant decline in creatinine level was observed at 24 hours after the procedure ($161,87\pm 63,4$ vs. $124,71\pm 39,8$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,003$) with subsequent nonsignificant rise at 48 and 72 hours. Importantly, the highest observed creatinine level in group A patients was the initial one. In controls, the lowest observed creatinine level was at admission ($129,9\pm 38,1$), with subsequent significant increase at 24 hours ($136,4\pm 43,6$, $p=0,049$) and tendency towards decrease at 72 hours ($138,0\pm 70,1$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,55$).

A significant decrease in NT-proBNP levels at 24 and 48 hours after the CVVH therapy ($p=0,015$) in group A patients was observed. Inversely, at the same time points the CRP level raised significantly ($p=0,016$).

Among echocardiographic parameters assessed during the hospitalization in group A patients, significant increase of left ventricle ejection fraction after CVVH therapy was noted ($32,96\pm 11,8$ vs. $37,64\pm 12,8$, $p<0,001$). Other echo parameters did not change after the CVVH procedure.

The trend toward a higher bleeding rate and need for blood transfusions was seen in group A patients ($19,2$ vs. $7,7\%$, $p=0,42$). Interestingly, all bleeding events were related to vascular access site and occurred exclusively in female patients (100% , $p=0,004$).

In an univariate model in both groups only female sex was an independent predictor of CIN occurrence (OR 2,15, CI (1,03-4,49), $p=0,04$).

At 3,5 years follow up the mortality in group A was 31%, while in group B it reached 38% and the difference was not significant. The majority of deaths in group B patients were observed during the first year after discharge (70% vs $37,5\%$, for B and A groups respectively, $p=0,17$). The likelihood of survival at one year follow up was significantly higher in group A patients comparing to group B. This difference lost statistical significance in 3,5 year follow up.

Conclusions

1. The CVVH therapy in HF patients undergoing invasive cardiac procedures with a contrast media administration results in a significant decrease of creatinine level immediately after the procedure with subsequent nonsignificant upward trend during following days. Importantly, creatinine level at day 3. did not raised above initial value.
2. Additional use of CVVH therapy resulted in a decrease of NT-proBNP level as well as in increase of a left ventricular ejection fraction.
3. Statistically nonsignificant trend towards decreased risk of CIN in CVVH patients was noted, despite expected higher risk of CIN occurrence in that group.
4. Among known risk factors, in HF patients only female sex was an independent predictor of CIN occurrence.
5. Use of CVVH in HF patients at high risk for CIN is safe and might be an useful method of CIN prevention.
6. A decision for CVVH initiation in women has to be made with caution, as they are at increased risk of bleeding complications.
7. CVVH use in patients with an advanced HF probably results in a decrease of 1-year mortality with no such effect at a longer follow up.

9. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACEI (*ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny

ACS (*ang. acute coronary syndrome*) - ostry zespół wieńcowy

ACT (*ang. activated clotting time*) – aktywowany czas krzepnięcia

ADQI - Acute Dialysis Quality Initiative

AHF (*ang. acute heart failure*) – ostra niewydolność serca

ANP (*ang. atrial natriuretic peptide*) – przedsionkowy eptyd natriuretyczny

APTT (*ang. activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

ARB (*ang. angiotensin receptor blocker*) – bloker receptora angiotensyny

BSA (*ang. body surface area*) – powierzchnia ciała

BNP (*ang. B-type natriuretic peptide*) - peptyd natriuretyczny typu B

CABG (*ang. coronary artery bypass graft surgery*) - pomostowanie aortalno- wieńcowe

CAD (*ang. coronary artery disease*) – choroba niedokrwienna serca

CHF (*ang. chronic heart failure*) – przewlekła niewydolność serca

CI (*ang. cardiac index*) - wskaźnik sercowy

CIN (*ang. contrast induced nephropathy*) – nefropatia pokontrastowa

CO (*ang. cardiac output*) – rzut minutowy serca

CRP (*ang. C Reactive Protein*) - białko C-reaktywne

CRS (*ang. cardiorenal syndrome*) – zespół sercowo-nerkowy

CVVH (*ang. continuous veno-venous hemofiltration*) – ciągła żylna-żylna hemofiltracja

CVVHDF (*ang. continuous veno-venous hemodiafiltration*) - ciągła żylna-żylna hemodiafiltracja

DBP (*ang. diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

EF (*ang. ejection fraction*) - frakcja wyrzutowa

eGFR (*ang. estimated glomerular filtration rate*) - współczynnik przesączania kłębuszkowego

IM (*ang. mitral insufficiency*)- niedomykalność mitralna

EKG – elektrokardiogram

ESC (*ang. European Society of Cardiology*) - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

GFR (*ang. glomerular filtration rate*) – przesączanie kłębuszkowe

HF (*ang. heart failure*) – niewydolność serca

HF-REF (*ang. heart failure with reduced ejection fraction*) - niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

HR (*ang. heart rate*) – częstość akcji serca

IQR (*ang. interquartile range*) – przedział międzykwartylowy

IVC (*ang. inferior vena cava*) - żyła próżna dolna

KIM-1 (*ang. kidney injury molecule*) – cząsteczka-1 uszkodzenia nerek

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

LVEDV (*ang. Left Ventricular End-Diastolic Volume*) - objętość końcoworozkurczowa lewej komory

LVEDVI (*ang. Left Ventricular End-Diastolic Volume Index*) - zindeksowana objętość końcoworozkurczowa lewej komory

LVEF (*ang. left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

LVESV (*ang. Left Ventricular End-Systolic Volume*)- objętość końcowoskurczowa lewej komory

LVESVI (*ang. Left Ventricular End-Systolic Volume Index*) - zindeksowana objętość końcowoskurczowa lewej komory

MDRD (*ang. the Modification of Diet In Renal Disease Study*)

MR (*ang. mitral regurgitation*)- niedomykalność zastawki mitralnej

MRA (*ang. mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptoru mineralokortykoidowego

NAC -N-acetylocysteina

NGAL (*ang. neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) – lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii

NSTE-ACS (*ang. non ST elevation acute coronary syndrome*) - ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

NT- proBNP (*ang. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

NYHA (*ang. New York Heart Association*) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

PCI (*ang. percutaneous coronary intervention*) - przezskórna interwencja wieńcowa

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

RBC (*ang. red blood cells*) - erytrocyty

SBP (*ang. systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

SD (*ang. standard deviation*) – odchylenie standardowe

STEMI (*ang. ST elevation myocardial infarction*) - zawał serca z uniesieniem odcinka ST

SV (*ang. stroke volume*) – objętość wyrzutowa

TTE (*ang. transthoracic echocardiogram*) - przezklatkowe badanie echokardiograficzne

WBC (*ang. white blood cells*) – leukocyty

UFH (*ang. unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana

10. SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat badania	25
Ryc. 2 Schemat CVVH.....	34
Ryc. 3 Dane z wywiadu pacjentów obu grup	38
Ryc. 4 Stan kliniczny pacjentów przy przyjęciu	41
Ryc. 5 Powikłania krwotoczne wymagające przetoczenia KKCz w obu grupach	42
Ryc. 6 Powikłania krwotoczne w obu grupach badanych w zależności od płci	43
Ryc. 7 Wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy w obu grupach	45
Ryc. 8 Wyjściowe stężenie potasu w surowicy w obu grupach	45
Ryc. 9 Stężenie osoczowe kreatyniny przed podaniem kontrastu i 24h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)	47
Ryc. 10 eGFR wg MDRD przed podaniem kontrastu i 24h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)	47
Ryc. 11 Stężenie kreatyniny przed podaniem kontrastu i 48h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)	48
Ryc. 12 eGFR wg MDRD przed podaniem kontrastu i 48h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)	49
Ryc. 13 Stężenie kreatyniny przed podaniem kontrastu i 72h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz w grupie B (Kontrolna)	50
Ryc. 14 eGFR wg MDRD przed podaniem kontrastu i 72h po jego podaniu w grupie A (CVVH) oraz grupie B (Kontrolna)	50
Ryc. 15 Średnie stężenia kreatyniny przed podaniem kontrastu i w wybranych odstępach czasowych po jego podaniu, w obu grupach. Podano znamienność różnic stężeń w stosunku do stężenia wyjściowego	51
Ryc. 16 Wystąpienie CIN w badanych grupach.....	52
Ryc. 17 Wyjściowe stężenie NT-proBNP w obu grupach badanych	53
Ryc. 18 Stężenia NT-proBNP przed PCI i w kolejnych dobach po zabiegu u pacjentów leczonych CVVH. Podano wartość p dla trendu	54

Ryc. 19 Stężenia CRP przed PCI i w kolejnych dobach po zabiegu u pacjentów leczonych CVVH. Podano wartość p dla trendu	54
Ryc. 20 Frakcja wyrzutowa lewej komory w grupie A przy przyjęciu oraz po zakończeniu CVVH	55
Ryc. 21 Jednoczynnikowa regresja logistyczna dla ryzyka wystąpienia CIN.....	57
Ryc. 22 Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów badanej populacji (grupy A i B) w 3,5-letniej obserwacji.....	59
Ryc. 23 Rokowanie pacjentów z grupy A w 3,5-letniej obserwacji	60
Ryc. 24 Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z grupy A w 3,5-letniej obserwacji	60
Ryc. 25 Zgony pacjentów z grupy B w 3,5-letniej obserwacji.....	61
Ryc. 26 Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z grupy B w 3,5-letniej obserwacji.....	61
Ryc. 27 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z obu badanych grup w obserwacji rocznej	62
Ryc. 28 Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z obu badanych grup w obserwacji 3,5-letniej.....	62

11. SPIS TABEL

Tabela 1 Schemat pobrań laboratoryjnych krwi.....	27
Tabela 2 a, b. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów w grupach A i B.....	39
Tabela 3 Wyjściowe parametry laboratoryjne pacjentów w grupach A i B.	44
Tabela 4 Obciążenie kontrastem oraz częstość wystąpienia CIN w poszczególnych grupach.	44
Tabela 5 Porównanie stężeń kreatyniny po PCI w stosunku do wyjściowych u pacjentów leczonych CVVH oraz w grupie kontrolnej w ciągu 24 godzin.....	46
Tabela 6 Porównanie stężenia kreatyniny po PCI w stosunku do wyjściowej u pacjentów grupy A (CVVH) oraz w grupie B (kontrolnej) w okresie 48 godzin.	48
Tabela 7 Porównanie stężeń kreatyniny 72h po PCI w stosunku do wyjściowego u pacjentów grupy A (CVVH) oraz grupy B (kontrolnej).	49
Tabela 8 Porównanie stężeń NT-proBNP oraz CRP po PCI w stosunku do wyjściowych u pacjentów leczonych CVVH w wybranych odstępach czasowych.....	53
Tabela 9 Porównanie wybranych parametrów echokardiograficznych w grupie A przed i po CVVH.....	56

12. PIŚMIENNICTWO

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 933–989.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33:1787-847.
3. Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Heart Failure: Balancing. Likely Benefits against Possible Risks. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016 Mar 31 [Epub ahead of print].
4. Rywik TM, Zielinski T, Piotrowski W, et al. Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiology Journal*, 2008; 15: 169-80.
5. Rywik TM, Kolodziej P, Targonski R, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska*, 2011; 69: 24-31.
6. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004; 25:1214-20.
7. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*, 2009; 119: 515–523.
8. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113:671–8.
9. Anavekar NS, McMurray J, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285–1295
10. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703–711.
11. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422–430.

12. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ et al. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*, 1990; 39 (suppl. 4): 10–21.
13. Jan Biegus, Piotr Ponikowski. Cardio-renal syndrome in patients with heart failure: pathophysiology, epidemiology and clinical significance. *Kardiologia Polska*, 2011; 11: 1181–1188.
14. Smilde TDJ, Damman K, van der Harst P et al. Differential associations between renal function and “modifiable” risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2009; 98: 121–129.
15. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A et al. Cardiorenal interactions insights from the ESCAPE Trial. *Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1268–1274.
16. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 589–596.
17. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 300–306.
18. Francis GC, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, 1990; 82: 1724–1729.
19. Beręszewicz A. Patofizjologia niewydolności serca. Warszawa 2010.
20. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med*, 1985; 103: 1–6.
21. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, 2002; 105: 1348–1353.
22. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1437–1444.
23. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007; 28: 166–171.
24. Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000; 102: 203–210.
25. Akhter MW, Aronson D, Bitar F et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 957–960.
26. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 681–689.

27. Windecker S, Kolh P, Alfonso P et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu278. Published online: 29 August 2014.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128. Published online: 20 May 2016
29. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-Induced Nephropathy in Interventional Cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2011; 4: 85 – 99.
30. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *N Engl J Med*, 2002; 39: 930-6.
31. Peruga JZ, Gieras S, Jeżewski T, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol*, 2009; 67: 902-907.
32. Jin W, Young-Guk K, Jung-Sun K et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*, 2011; 97: 1753-7.
33. Santos PR, Carneiro Neto JD, Arcanjo FP et al. Contrast-induced nephropathy after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Bras Nefrol*, 2015; 37: 439-45.
34. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.*, 1997; 103: 368–375.
35. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1393-9.
36. Skelding KA, Best PJ, Bartholome BA, et al. Validation of a predictive risk score for radiocontrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*, 2007; 19: 229-33.
37. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 692-9.
38. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure *J Am Soc Nephrol*, 199; 6: 1451–1458.
39. Tumlin J, Stacul F, Adam A et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol*, 2006; 98[suppl]: 14K – 20K.

40. Tumlin JA, Wang A, Murray PT. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J*, 2002; 143: 894–903.
41. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium *Kidney Int*, 1996; 49: 1199–1206
42. Nowicki M, Masajtis A, Murlikiewicz K. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary interventions. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2006; 8: 257-262.
43. Louie EK, Al-Sadir J, Emmanouel D. Quantitative effects of osmotic diuresis following angiographic contrast administration. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1986; 12: 235–239.
44. Moreau FJ, Droz D, Noel LH, Leibowitch J, P et al. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol*, 1980; 15: 54–60.
45. Baliga R, Ueda N, Walker PD et al. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Drug Metab Rev*, 1999; 31: 971-97.
46. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*, 2004; 66 : 480-5.
47. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic kidney disease *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1542–1548.
48. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002; 105: 2259–2264.
49. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int Suppl*, 2006; 100: S16-9.
50. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
51. Marenzi G¹, Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2773-82.
52. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2114-2118.
53. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J*, 2004; 25: 206-211.
54. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*, 2000; 343: 180-184.
55. Berwanger O, Cavalcanti AB, Sousa AG et al. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*, 2011; 124:1250-9.

56. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 2004; 110: 2837-42.
57. Habib M, Hillis A, Hammad A. N-acetylcysteine and/or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective cardiac catheterization: The NAPCIN trial; A single-center, prospective, randomized trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016; 27: 55-61.
58. Dvoršak B, Kanič V, Ekart R, et al. Ascorbic Acid for the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic renal impairment: a randomized controlled trial. *Ther Apher Dial*, 2013; 17 :384-90.
59. Majumdar SR1, Kjellstrand CM, Tymchak WJ et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2009; 54: 602-9.
60. Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Heart Failure: Balancing. Likely Benefits against Possible Risks. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016 Mar 31 [Epub ahead of print].
61. Marenzi G, Lauri G, Grazi M et al: Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 963–968.
62. Giglioli C, Landi D, Gensini GF et al. Cardiac efficiency improvement after slow continuous ultrafiltration is assessed by beat-to-beat minimally invasive monitoring in congestive heart failure patients: A preliminary report. *Blood Purif*, 2010; 29: 44–51.
63. Guazzi MD, Agostoni P, Perego B et al. Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J*, 1994; 72: 534-9.
64. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 21: 424–431.
65. Schindler R, Stahl C, Venz S et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1471-4.
66. Stompór T, Lango R, Zdrojewski Z. Techniki ciągłe w ostrej niewydolności nerek. W: Rutkowski B. (red.). Leczenie nerkozastępcze. Wydawnictwo Medyczne Czelej, Lublin 2007; 141–153.
67. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 675–683.
68. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2296–2304.
69. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER et al.: Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: The CUORE trial. *J Card Fail*, 2014; 20: 378.e1-9.

70. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE et al. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail*, 2016; 4: 95–105.
71. Marenzi G, Bartorelli AL Hemofiltration in the prevention of radiocontrast agent induced nephropathy. *Minerva Anesthesiol*, 2004; 70:189-91.
72. Marenzi G, Marana I, Lauri G at al. The Prevention of Radiocontrast-Agent–Induced Nephropathy by Hemofiltration. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1333-40.
73. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med*, 2006; 119: 155-62.
74. Choi MJ, Yoon JW, Hana SJ. The prevention of contrast-induced nephropathy by simultaneous hemofiltration during coronary angiographic procedures: A comparison with periprocedural hemofiltration. *Int J Cardiol*, 2014; 176: 941-5.
75. Marenzi G, Mazzotta G, Londrino F. Post-procedural Hemodiafiltration in Acute Coronary Syndrome Patients With Associated Renal and Cardiac Dysfunction Undergoing Urgent and Emergency Coronary Angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015; 85: 345-51.
76. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. Ed. 5. Elsevier Saunders, Philadelphia 2013.
77. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999-3054.
78. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int*, 2013.
79. Zaytseva NV, Shamkhalova MS, Shestakova MV et al. Contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes during coronary angiography: risk-factors and prognostic value. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009; 86 Suppl 1.
80. Lai HM, Aronow WS, Chugh SS et al. Risk factors for hemodialysis and mortality in patients with contrast-induced nephropathy. *Am J Ther*, 2013; 20: 607-12.
81. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D et al. Validation of a New Risk Score to Predict Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 1487-93.
82. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients ≥ 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol*, 2012; 109: 693-8.
83. De Denus S, Tardif J.C, White M et al. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Am Heart J*, 2006; 152: 705–712.

84. Kume K, Yasuoka Y, Adachi H et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*, 2013; 14: 253-7.
85. Kurtul A, Yarlioglu M, Duran M et al. Association of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio with Contrast-induced Nephropathy in Patients with Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Heart Lung Circ*, 2016, [Epub ahead of print].
86. Teo LY, Lim CP, Neo CL et al. Ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance: an Asian centre experience. *Singapore Med J*, 2016, [Epub ahead of print].
87. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *JACC*, 2004; 44: 1780–1785.
88. Guastoni C, Bellotti N, Poletti F et al. Continuous Venovenous Hemofiltration After Coronary Procedures for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Severe Chronic Renal Failure. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 588–592.
89. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial*, 2014; 27: 119-27.
90. Brunetta B, Basić-Jukić N, Kes P. Continuous venovenous hemofiltration as a bridge to heart transplantation in a patient with congestive heart failure and acute renal failure. *Acta Med Croatica*, 2003; 57:319-22.
91. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2006; 70: 1312–1317.
92. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med*, 2012; 125: 66–78.
93. van den Berk G, Tonino S, de Fijter C et al. Bench-to-bedside review: preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *Crit Care*, 2005; 9: 361–70.
94. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 846-53.
95. Luizzo G, Buffon A, Biasucci LM et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*, 1998; 98: 2370-6.
96. Goldberg A, Zinder O, Zdoroviyak A, et al. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *Am Heart J*, 2003; 146: 819–23.
97. Bakris GL, Lass N, Gaber AO et al. Burnett Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen-free radicals *Am J Physiol*, 1990; 258: 115–120.
98. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 6: 1451–1458.

99. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2006; 48: 361-71.
100. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol*, 2004; 61: 98–102.
101. Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury *Kidney Int*, 2002; 62: 237–244.
102. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 2005; 365: 1231–1238.
103. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A et al. Relation of in-hospital serum creatinine change patterns and outcomes among ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*, 2015; 38: 274-9.
104. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag*, 2010; 6: 411-8.
105. Liu YH, Liu Y, Zhou YL et al. Association of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Contrast-Induced Nephropathy and Long-Term Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Relative Preserved Left Ventricular Function. *Medicine (Baltimore)*, 2015; 94: e358.
106. Kurtul A, Duran M, Yarlioglu M et al. Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*, 2014; 37: 485-92.
107. Goussot S, Mousson C, Guenancia C et al. N-Terminal Fragment of Pro B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 2015; 116: 865-871.
108. Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M et al. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int J Artif Organs*, 2015; 38: 69-75.
109. van den Kerkhof JJ, Van der Sande FM, Leunissen K et al. Are natriuretic peptides useful biomarkers in dialysis patients? *Perit Dial Int*, 2007; 27: 636-40.
110. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev*, 2003; 8:355–8.
111. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*, 2007; 37:350–6.
112. Giglioli C, Landi D, Cecchi E et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 337-46.

113. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int*, 2007; 71:548–54.
114. Salah K, Kok WE, Eurlings LW et al. Competing Risk of Cardiac Status and Renal Function During Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 2015; 3: 751-61.
115. Metra M, Nordari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT- proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 776–86.
116. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalized for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart*, 2014; 100: 115–25.
117. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*. 1996; 2: 243–249.
118. Anand IS, Latini R, Florea VG et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 2005; 112: 1428-34.
119. Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J*, 1990; 63: 228 –230.
120. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein,
121. Mendall MA, Patel P, Asante M et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*, 1997;78:273–277.
122. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC et al. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*, 2001; 141: 435–438.
123. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002; 106: 913–919.
124. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000; 102: 2165–2168.
125. Zhang N, Qiu ZL, Cheng BL et al. Early high-volume hemofiltration treatment in severe sepsis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2010; 39: 483-6.
126. Yilmaz R, Arici M, Yildirim T et al. Supplementary ultrafiltration may improve inflammation and cardiac dysfunction in patient with high interdialytic weight gain. *Blood Purif*, 2012; 34: 67-74.
127. Alkofide H, Huggins GS, Beshansky JR et al. C-Reactive protein reactions to glucose-insulin-potassium infusion and relations to infarct size in patients with acute coronary syndromes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015; 15: 163.
128. Gao F, Zhou YJ, Zhu X et al. C-reactive protein and the risk of contrast induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Nephrol*, 2011; 34: 203-10.

129. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J et al. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J*, 1996; 17: 1345-9.
130. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1152-8.
131. Fadel FI, Makar SH, Zekri H et al. The effect of on-line hemodiafiltration on improving the cardiovascular function parameters in children on regular dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015; 26: 39-46.
132. Boyle A, Maurer MS, Sobotka PA. Myocellular and interstitial edema and circulating volume expansion as a cause of morbidity and mortality in heart failure. *J Card Fail*, 2007; 13: 133-136.
133. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, et al. Influence of sex on in-hospital outcomes and long-term survival after contemporary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2006; 151: 1026-31.
134. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, et al. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. *Am Heart J*, 2006; 151: 1032 e1-7.
135. Ndrepepa G, Schulz S, Neumann FJ et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention in women and men matched for age, body mass index, and type of antithrombotic therapy. *Am Heart J*, 2013; 166: 534-40.
136. Sandgren T, Sonesson B, Ahlgren R, et al. The diameter of the common femoral artery in healthy human: influence of sex, age, and body size. *J Vasc Surg*, 1999; 29: 503-10.
137. Kim JH, Yang JH, Choi SH et al. Predictors of Outcomes of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol*, 2014; 114: 1830-1835.
138. Chong E, Poh KK, Liang S et al. Risk Factors and Clinical Outcomes for Contrast-induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Normal Serum Creatinine. *Ann Acad Med Singapore*, 2010; 39: 374-80.