



---

# OCENA PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO U PACJENTÓW Z OSTRYM ZESPOŁEM WIĘNCOWYM LECZONYCH INTERWENCYJNIE

---

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych



Małgorzata Pohl

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Szyszka

II Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2019

## 1. SPIS TREŚCI

1.	Spis treści.....	1
2.	Alfabetyczny wykaz zastosowanych skrótów .....	5
3.	Wstęp .....	8
3.1	Epidemiologia chorób układu sercowo – naczyniowego.....	8
3.2	Ostre zespoły wieńcowe .....	9
3.3	Leczenie inwazyjne.....	10
3.4	Jodowe środki kontrastowe .....	12
3.5	Ocena funkcji nerek .....	13
3.6	Przewlekła niewydolność nerek.....	17
3.7	Ostre uszkodzenie nerek ( AKI ) definicja oraz kryteria rozpoznania.....	18
3.8	Ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem – CI-AKI (contrast-induced acute kidney impairment).....	21
4.	Cele pracy.....	24
5.	Materiał i metoda.....	25
5.1	Charakterystyka grupy badanej .....	27
5.2	Badanie podmiotowe .....	29
5.3	Badanie przedmiotowe .....	30
5.4	Badania laboratoryjne.....	31
5.4.1	Wzory matematyczne stosowane do szacowania filtracji kłębuszkowej.....	32
5.5	12-to odprowadzeniowe spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne.....	33
5.6	Badanie echokardiograficzne .....	34
5.7	Zastosowana farmakoterapia .....	35
5.8	Badania z zakresu kardiologii interwencyjnej.....	35
5.8.1	Kontrast radiologiczny oraz dawka promieniowania.....	35
5.9	Choroby wikłające przebieg hospitalizacji .....	36
5.10	Analiza statystyczna .....	37
6.	Wyniki.....	38

6.1	O cecha badanej populacji pod względem istotnych parametrów klinicznych oraz antropometrycznych w zależności od płci.....	38
6.2	Wybrane badania laboratoryjne w analizowanej populacji.....	39
6.3	Analiza wybranych parametrów elektrokardiograficznych w badanej populacji.....	41
6.4	Analiza parametrów echokardiograficznych w badanej populacji.....	41
6.5	Analiza zastosowanej farmakoterapii.....	42
6.6	Analiza przeprowadzonych procedur z zakresu kardiologii interwencyjnej.....	45
6.6.1	Analiza zastosowanego kontrastu radiologicznego oraz dawki promieniowania rentgenowskiego w badanej populacji.....	46
6.7	Ocena występowania powikłań w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW.....	48
6.8	Porównanie szacunkowych metod oceny przesączania kłębuszkowego .....	49
6.8.1	Porównanie szacunkowych metod oceny eGFR w trakcie całej hospitalizacji w badanej populacji.....	50
6.8.1.1	Zmienność median eGFR uzyskanych za pomocą wzorów: MDRD, CKD EPI oraz Cockcrofta-Gaulta w trakcie całej hospitalizacji - analiza porównawcza badanej populacji .....	51
6.8.1.2	Porównanie szacunkowych metod oceny przesączania kłębuszkowego z uwzględnieniem wieku badanej populacji .....	53
6.8.1.3	Porównanie szacunkowych metod oceny filtracji kłębuszkowej w populacji pacjentów poniżej 70 roku życia. ....	53
6.8.1.3.1	Zmienność median eGFR u pacjentów poniżej 70 roku życia w trakcie całej hospitalizacji .....	55
6.8.1.4	Porównanie szacunkowych metod oceny eGFR w populacji pacjentów $\geq 70$ roku życia.....	55
6.8.1.4.1	Zmienność median eGFR wśród pacjentów $\geq 70$ roku życia w trakcie całej hospitalizacji .....	57
6.8.2	Wpływ płci na wartość eGFR.....	57
6.8.2.1	Porównanie szacunkowych metod oceny przesączania kłębuszkowego wśród mężczyzn.....	58
6.8.2.1.1	Zmienność median eGFR oszacowanych na podstawie trzech wzorów matematycznych w grupie mężczyzn w czasie hospitalizacji .....	59
6.8.2.2	Porównanie szacunkowych metod oceny przesączania kłębuszkowego wśród kobiet.....	60
6.8.2.2.1	Zmienność median eGFR oszacowanych na podstawie trzech wzorów matematycznych w grupie kobiet w czasie hospitalizacji .....	61

6.9	Wpływ wybranych parametrów laboratoryjnych i klinicznych na wyjściową wartość eGFR w zależności od wzoru użytego do oceny.....	62
6.9.1	Wpływ parametrów laboratoryjnych na szacowaną według wzorów CKD EPI, Cockcrofta-Gaulta oraz MDRD wyjściową wartość filtracji kłębuszkowej.....	62
6.9.2	Wpływ wybranych parametrów klinicznych na szacowaną według wzorów CKD EPI, Cockcrofta - Gaulta oraz MDRD wyjściową wartość filtracji kłębuszkowej.....	65
6.9.2.1	Wpływ wieku na wyjściową wartość eGFR.....	65
6.9.2.2	Wpływ płci pacjenta na początkową oszacowaną wartość filtracji kłębuszkowej w zależności od zastosowanego wzoru.....	66
6.9.2.3	Wpływ głównego rozpoznania na początkową oszacowaną wartość filtracji kłębuszkowej.....	67
6.9.2.4	Wpływ nadciśnienia tętniczego na początkową oszacowaną wartość filtracji kłębuszkowej.....	67
6.9.2.5	Wpływ cukrzycy na wyjściowy poziom eGFR w zależności od zastosowanej formuły.....	68
6.9.2.6	Wpływ niewydolności serca na eGFR przed zastosowaniem środka kontrastowego.....	69
6.9.2.7	Wpływ hipercholesterolemii na wyjściową oszacowaną wartość filtracji kłębuszkowej w zależności od zastosowanego do obliczeń wzoru.....	69
6.9.3	Wpływ palenia papierosów na wyjściową wartość eGFR w zależności od zastosowanego wzoru.....	70
6.9.3.1	Wpływ otyłości na wyjściową oszacowaną wartość filtracji kłębuszkowej.....	71
6.9.4	Łączna analiza wpływu wykazanych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na wyjściową wartość eGFR w zależności od wzoru użytego do jego oceny.....	71
6.10	Wpływ wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na zmianę eGFR w trakcie hospitalizacji w zależności od metody jej oszacowania.....	73
6.10.1	Zmienność oszacowanej filtracji kłębuszkowej w badanej populacji.....	73
6.10.2	Ocena korelacji zmienności eGFR szacowanej za pomocą różnych wzorów.....	75
6.10.3	Ocena parametrów wpływających na zmienność eGFR w trakcie hospitalizacji – analiza wieloczynnikowa.....	77
6.10.3.1	Ocena parametrów wpływających na zmienność eGFR w trakcie hospitalizacji – model regresji wielorakiej.....	78
6.10.4	Ocena wystąpienia spadku eGFR w trakcie hospitalizacji w zależności od zastosowanego do obliczeń wzoru.....	79

6.10.4.1	Ocena parametrów wpływających na spadek eGFR w trakcie hospitalizacji – modele drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych.....	80
6.11	Znaczenie prognostyczne wyjściowej oszacowanej filtracji kłębuszkowej na wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem w populacji badanej.....	81
6.11.1	Różnice w wyjściowej wartości eGFR pomiędzy populacją obciążoną lub nie ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym kontrastem w zależności od płci pacjenta.....	82
6.11.2	Różnice wyjściowej oszacowanej filtracji kłębuszkowej pomiędzy populacją obciążoną lub nie rozwojem CI-AKI u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.....	84
6.11.3	Wpływ wyjściowej wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej na wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem u pacjentów z cukrzycą t2.....	85
6.11.4	Wpływ wyjściowej wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej na wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem u pacjentów obciążonych lub nie nikotynizmem.....	86
6.11.5	Różnice wyjściowej wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej pomiędzy populacją obciążoną lub nie rozwojem CI-AKI w zależności od rozpoznania głównego.....	87
7.	Podsumowanie.....	89
8.	Ograniczenia metody.....	92
9.	Dyskusja.....	93
10.	Wnioski.....	103
11.	Streszczenie w języku polskim.....	104
12.	Summary.....	106
13.	Piśmiennictwo.....	108
14.	Załączniki.....	114
14.1	Zgoda komisji bioetycznej.....	114

## 2. ALFABETYCZNY WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

- ACE-I - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors)
- ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome)
- ADQI - (ang. Acute Dialysis Quality Initiative)
- AF - migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation )
- AKI - ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury)
- AKIN - (ang. Acute Kidney Injury Network)
- ARB - blokery receptora dla angiotensyny (ang. angiotensin receptor blockers)
- ASA - kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid)
- BB - leki beta-adrenolityczne (ang. beta blockers)
- BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- BMS - stenty metalowe (ang. bare-metal stent)
- BSA - powierzchnia ciała (ang. body surface area)
- CABG - operacja pomostowania naczyń wieńcowych (ang. coronary artery bypass grafting)
- CrCl - klirens kreatyniny (ang. creatinine clearance)
- CG - szacunkowa formuła oceny filtracji kłębuszkowej według Cockcrofta - Gaulta
- CI-AKI - ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem (ang. contrast - induced acute kidney impairment)
- CKD - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
- CKD EPI - szacunkowa formuła oceny filtracji kłębuszkowej (ang. the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- CRP- białko C reaktywne (ang. C reactive protein)
- CRT - terapia resynchronizująca (ang. cardiac resynchronization therapy)
- CVD - choroby układu sercowo - naczyniowego (ang. cardiovascular disease)
- DES - stent uwalniający lek (ang. drug-eluting stent)
- DM - cukrzyca (ang. diabetes mellitus)
- EDTA - kwas etylenodwuaminoczteroctowy (ang. ethylenediamine tetraacetic acid)
- eGFR - oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
- EKG - 12-to odprowadzeniowy elektrokardiogram
- ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)

EF - frakcja wyrzucania (ang. ejection fraction)

FAP - napadowe migotanie przedsionków (ang. fibrillatio atriorum paroxysmalis)

GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)

GRACE risc score - skala ryzyka GRACE (ang. The Global Registry of Acute Coronary Events risc score)

HGH- hemoglobina

HF - niewydolność serca (ang. heart failure)

HT - nadciśnienie tętnicze (ang. hypertension)

IABP - kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (ang. intra-aortic balloon pump)

IHD - choroba niedokrwienna serca (ang. ischemic heart disease)

K - kobiety

KDIGO - grono międzynarodowych specjalistów (ang. Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KIM-1 – 1-wsza cząstka uszkodzenia nerki (ang. kidney injury molecule-1)

LA - lewy przedsionek (ang. left atrial)

LAX - projekcja przymostkowa w osi długiej (ang. parasternal long-axis view)

LDL - lipoproteina o małej gęstości (ang. low -density lipoprotein)

L-FABP - białko typu wątrobowego wiążące kwasy tłuszczowe (ang. liver-type fatty acid binding protein)

LVEDd - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic dimension)

M - mężczyźni

mGFR - zmierzony współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. measured glomerular filtration rate)

MDRD - szacunkowa formuła oceny filtracji kłębuszkowej (ang. Modification of Diet in Renal Disease)

MRA - antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists)

NGAL - lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (ang. neutrophil-gelatinase associated lipocalin)

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

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

NSTEMI - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-segment elevation myocardial infarction)

NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro B-type natriuretic peptide)

NZK - nagłe zatrzymanie krążenia

ONN- ostra niewydolność nerek

OZW - ostry zespół wieńcowy

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

POBA - przezskórna angioplastyka balonowa (ang. percutaneous old balloon angioplasty)

PTCA - przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty)

RCT - badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomised controlled trial)

RIFLE - klasyfikacja ostrej niewydolności nerek (ang. Risk, Injury, Failure, Loss, End - Stage Renal Disease)

RR - ryzyko względne (ang. relative risk)

SCr - stężenie kreatyniny w surowicy (ang. serum creatinine)

SCD - nagły zgon sercowy (ang. sudden cardiac death)

SK - radiologiczny środek kontrastowy

SOR - Szpitalny Oddział Ratunkowy

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

TIMI risk score - skala ryzyka TIMI (ang. the thrombolysis in myocardial infarction risk score)

UA - dusznica bolesna niestabilna (ang. unstable angina)

UE - Unia Europejska (ang. European Union)

USG - badanie ultrasonograficzne (ang. ultrasonography)

VF - migotanie komór (ang. ventricular fibrillation)

VT - częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia)



### 3. WSTĘP

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA CHORÓB UKŁADU SERCOWO – NACZYNIOWEGO

Od wielu lat choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) są główną przyczyną chorobowości, inwalidztwa oraz zgonów w krajach rozwiniętych w tym także w Polsce [1]. Z najnowszych danych przedstawionych na stronie Ministerstwa Zdrowia uzyskanych w trakcie realizacji Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD na lata 2017- 2020 wynika, że ze względu na starzenie się społeczeństwa liczba hospitalizacji z powodu omawianych schorzeń sukcesywnie wzrasta (pomimo utrzymywania się współczynnika hospitalizacji na stałym poziomie).

W 2014 roku w Polsce liczba wszystkich przyjęć do szpitali wyniosła 1160667. Z powodu choroby niedokrwiennej serca (IHD) hospitalizowanych było 299133 (25,7%) z czego 2,1% chorych zmarło. Z powodu zawału serca do szpitala zgłosiło się 75691 pacjentów (6,52% wszystkich hospitalizacji), wśród których śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 6,3%. Dane te należy dodatkowo uzupełnić o pacjentów kierowanych do szpitali po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK) - 8287 chorych w analizowanym roku, gdyż najczęściej było ono spowodowane nagłym zgonem sercowo naczyniowym (SCD). NZK stanowiło zaledwie 0,71 odsetka wszystkich hospitalizacji, jednakże było obarczone śmiertelnością na poziomie 67,3%.

Na przestrzeni lat śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia sukcesywnie maleje. W latach 2004 – 2014 w Stanach Zjednoczonych uzyskano jej redukcję o 25%. Pomimo to, w krajach wysokorozwiniętych na całym świecie nadal choroby krążenia pozostają główną przyczyną śmierci u dorosłych. Obecnie CVD odpowiada za 38,1% wszystkich zgonów w krajach Unii Europejskiej (UE) [2], a w Polsce za 45,1% (stanowiąc 40,3% zgonów u mężczyzn i 50,3% u kobiet) [3].

Wydaje się, że ogólnosiątkowy trend w kierunku zmniejszenia liczby zgonów wśród pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [4] wynika między innymi z rosnącej w populacji ogólnej świadomości czynników ryzyka powyższych chorób. Doprowadziło to w ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych, ale i w innych krajach rozwiniętych [5] do zmiany stylu życia :

- zaprzestania palenia papierosów (12%)

- wzrostu aktywności fizycznej do pożądanej (5%)
- redukcji cholesterolu całkowitego (25%)
- zmniejszenia skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (20%).

Obniżenie śmiertelności w ostrym zawałe serca o 50% w latach 1990 i 2000 związane było ze zmianą sposobu leczenia, a w szczególności z wprowadzeniem zabiegów inwazyjnych do postępowania w ostrych zespołach wieńcowych (OZW), tak pod postacią zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), jak i dusznicy bolesnej niestabilnej (UA) [5].

### 3.2 OSTRE ZESPOŁY WIEŃCOWE

Pacjenci zgłaszający się do szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR) z powodu bólu w klatce piersiowej lub innych dolegliwości sugerujących dławicę piersiową niestabilną należą do różnych kategorii. U 5-10% ostatecznie rozpoznaje się STEMI, u 15-20% - NSTEMI, u 10% - UA, a u pozostałych choroby innych narządów i układów [6-8]. Pacjenci, u których podejrzewamy ostry zespół wieńcowy muszą w jak najkrótszym czasie być poddani kompleksowemu badaniu, gdyż korzyści wynikające z odpowiednio postawionej diagnozy oraz zastosowanego właściwego leczenia zależą często od czasu, który upłynął od początku objawów do wdrożenia postępowania. Początkowo zastosowane procedury mają na celu szczegółową diagnostykę tj. badanie przedmiotowe, podmiotowe, wykonanie i interpretację 12-to odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG) oraz ocenę biomarkerów martwicy miocytów, a następnie stabilizację stanu chorego (poprzez ordynację leków przeciwplatekcyjnych, przeciwkrzepliwych, statyn oraz opcjonalnie: leków przeciwbólowych, tlenoterapii, leków antyarytmicznych). Jednocześnie na podstawie zebranych danych kwalifikujemy pacjentów do jednej z dwóch grup leczenia: postępowania zachowawczego lub wczesnej strategii inwazyjnej [9-11].

W zawałe serca z uniesieniem odcinka ST należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie zabiegowe (o ile brak ku temu bezwzględnych przeciwwskazań) [12]. Na podstawie rejestrów narodowych większości krajów UE wiadomo, że śmiertelność wewnątrzszpitalna u pacjentów ze STEMI wynosi od 4 do 12% [13] oraz, że w ciągu roku po zawałe spośród tych pacjentów umiera jeszcze dodatkowo 10 % [14, 15]. Szybka reperfuzja zamkniętego

naczynia ma wiodące znaczenie w zmniejszaniu śmiertelności oraz poprawie jakości życia [16-19].

Decyzja co do strategii postępowania w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) powinna zależeć od indywidualnej oceny ryzyka przeprowadzonej dla każdego chorego [20]. Dokonujemy jej na podstawie danych klinicznych, badania przedmiotowego i podmiotowego, skal ryzyka takich jak: skala GRACE czy skala TIMI, występowania chorób towarzyszących, wyników badań dodatkowych: EKG, badań laboratoryjnych, ECHO serca oceniając na tej podstawie rokowanie wewnątrzszpitalne i długoterminowe. Autorzy wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) u pacjentów z NSTEMI-ACS zalecają wybór rutynowego postępowania inwazyjnego, zwłaszcza u chorych z grupy bardzo wysokiego, wysokiego i umiarkowanego ryzyka związanego z zawałem [20]. Jedynie ci, u których uzyskaliśmy szybkie i stałe ustąpienie dolegliwości dławicowych, nie odnotowujemy wzrostu markerów zawałowych, ani zmian odcinka ST-T w EKG mogą być wstępnie kwalifikowani do leczenia zachowawczego. U tych chorych w celu podjęcia ostatecznej decyzji o wykonaniu lub nie koronarografii należy wdrożyć dalszą diagnostykę nieinwazyjną niedokrwienia mięśnia serca [20]. Na podstawie przeglądu metaanalizy 7 RCT, która objęła 8375 pacjentów z NSTEMI-ACS należy przychylić się obecnie do ich rutynowego leczenia zabiegowego – o ile oczywiście brak jest ewidentnych ku temu przeciwwskazań, a ryzyko zabiegu nie przewyższa ryzyka leczenia zachowawczego. Po dwuletnim okresie obserwacji omawiana metaanaliza wykazała, że wykonywanie koronarografii u większości pacjentów z NSTEMI-ACS wiązało się z niższym ryzykiem: zgonu (4,9% vs 6,5%; RR 0,750), zawału (7,6% vs 9,1%; RR 0,83) oraz ponownej hospitalizacji z powodu OZW (19,9% vs 28,7%; RR 0,69) [21].

### 3.3 LECZENIE INWAZYJNE

W 1628 roku William Harvey w swojej pracy "De motu cordis et sanguinis" opublikował wnioski oraz pierwsze ryciny przedstawiające serce i naczynia krwionośne jako jeden zamknięty układ. Wydarzenie to przez wielu lekarzy jest traktowane jako narodziny kardiologii [22] [23].

W 1912 roku Unger, Bleichröder i Loeb w pracy pod tytułem "Terapia wewnątrznaczyniowa" opublikowali swój eksperyment, polegający na innowacyjnym

podawaniu leków w trakcie leczenia pacjentów z sepsą. Poprzez dostęp naczyniowy z tętnic kończyn dolnych wprowadzali cewniki używane wówczas w urologii do aorty w celu selektywnego podawania leków do miejsca ich przeznaczenia. Początkowo eksperyment przeprowadzany był na zwierzętach, a ostatecznie także u czterech pacjentów. Terapia ta była stosowana bez kontroli radiologicznej.

Rozwój badań nad kardiologią inwazyjną był spowolniony poprzez brak postępu w innych dziedzinach nauki i techniki. Dopiero poszukiwanie nowych dróg i ulepszanie metod już istniejących (jak np. promienie rentgenowskie, kontrasty wewnątrznaczyniowe) dały podwaliny pod rozwój nowoczesnej medycyny, w tym również kardiologii.

W 1956r. nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny otrzymali: Werner Forssmann, André Cournand i Dickinson Richards za innowacyjne prace nad cewnikowaniem serca oraz analizę patofizjologii układu sercowo-naczyniowego [24].

Jako pierwszy balonową angioplastykę lewej tętnicy wieńcowej przeprowadził Andreas Gruntzig we wrześniu 1977 roku [25], a w 1986 roku Vincent Puel i Ulrich Sigwart wszczepili pacjentowi pierwszy stent metalowy [26].

Od 1981 roku w Polsce przeprowadzane są zabiegi przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej. Pionierem polskiej kardiologii zabiegowej jest Witold Rużyłło. W kolejnych latach nastąpił dynamiczny rozwój tej dziedziny kardiologii, a zabiegi zaczęto wykonywać rutynowo. W 2011r. w Polsce wykonano 197287 angiografii wieńcowych - 110 000 pacjentów poddano angioplastyce wieńcowej, z czego 80 000 zabiegów przeprowadzono z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Obecnie interwencje wieńcowe należą do jednych z najczęstszych procedur inwazyjnych w Polsce i na świecie.

Pomimo ewidentnych korzyści z nowoczesnego podejścia do leczenia choroby niedokrwiennej serca, a zwłaszcza jej ostrej formy – tj. zawałów serca i niestabilnej dusznicy bolesnej, nie można nie zauważyć ryzyka tak okołoproceduralnego jak i odległego w czasie. Wykazano, że działania niepożądane związane z przeprowadzaniem koronarografii i koronaroplastyki wynoszą od 1% do 7% [27, 28]. Do najpoważniejszych wczesnych powikłań należą: zgon, ostra zakrzepica w stencie, zawał okołoproceduralny, tamponada serca, a także miejscowe powikłania naczyniowe jak dyssekcja i perforacja naczyń wieńcowych [29, 30]. Mniej poważne zazwyczaj zdarzenia niepożądane to: reakcja anafilaktyczna na środki farmakologiczne stosowane w trakcie zabiegów, krwawienia miejscowe, zaburzenia neurologiczne od przemijającego niedokrwienia mózgu do udaru niedokrwiennego, lub

rzadziej krwotocznego, arytmia, infekcja miejsca dostępu do zabiegu, napromieniowanie w trakcie fluorescencji oraz ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem (CI-AKI) [31-34].

### 3.4 JODOWE ŚRODKI KONTRASTOWE

Radiologiczne środki kontrastowe (SK) są stosowane w trakcie badań z wykorzystaniem obrazowania rentgenowskiego. Mają budowę chemiczną opartą na pierścieniu benzenowym połączonym z cząsteczkami jodu. Różnią się między sobą zawartością atomów tego pierwiastka, grupą boczną pierścienia oraz ich budową w formie mono lub dimerów. Wszystkie są substancjami rozpuszczalnymi w wodzie i dopuszczonymi do infuzji dożylniej i dotętnicznej.

Najbardziej szkodliwy wpływ na nerki mają jonowe hyperosmolarne w stosunku do osocza środki kontrastowe (o osmolarności pomiędzy 1400, a 1800 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Są one stosowane rzadko, raczej w diagnostyce urologicznej (np. Uropolinum, Urografin, Uromiro). Obecnie najczęściej są stosowane SK niskoosmolarne w stosunku do tych z grupy pierwszej, lecz nadal ich osmolarność przewyższa osmolarność osocza wynosząc 500-850 mOsm/kgH<sub>2</sub>O. Do tej grupy należą niejonowe monomery: johexsol, joversol i jopamidol oraz środek jonowy: oksaglan.

Do grupy najnowocześniejszej należy tylko jeden niejonowy izoosmolarny w stosunku do osocza dimer jodiksanol o osmolarności wynoszącej 290 mOsm / kg H<sub>2</sub>O.

Zróżnicowanie właściwości fizykochemicznych środków kontrastowych odpowiada w głównej mierze za ich działania uboczne, a w szczególności działania alergiczne oraz toksyczny wpływ na nerki. Do niekorzystnych cech fizyko-chemicznych należą: wysoka osmolarność, lepkość, hydrofilność oraz jonizacja. Metaanaliza obejmująca 25 randomizowanych badań porównujących jodiksanol z grupą środków kontrastowych o niskiej osmolarności względem osocza [n = 5053, około 72% pacjentów z rozpoznaną uprzednio przewlekłą chorobą nerek (CKD) lub cukrzycą] wykazała jedynie niewielkie zmniejszenie występowania CI-AKI w pierwszej grupie pacjentów (łączne ryzyko względne [RR] 0,80, 95% CI 0,65-0,99). Różnica okazała się być w tym względzie nieznacznie statystycznie istotna. Nie wykazano jej jednak względem konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego ani wzrostu śmiertelności w żadnej z dwóch populacji [35].

### 3.5 OCENA FUNKCJI NEREK

W praktyce klinicznej oceny funkcji nerek najczęściej dokonujemy poprzez pomiar stężenia kreatyniny w surowicy krwi (SCr). Ulega ona swobodnej filtracji w kłębuszkach nerkowych [36], a następnie w dalszym odcinku nefronu dodatkowo sekrecji cewkowej, przez co klirens kreatyniny przewyższa przesączanie kłębuszkowe nawet o 20% [37]. Klirens to objętość osocza, która zostanie całkowicie oczyszczona z badanej substancji w jednostce czasu [37]. W organizmie człowieka kreatynina pochodzi z metabolizmu zawartej w mięśniach szkieletowych fosfokreatyny, a także z diety. Dlatego też jej poziom zależy od:

- płci (u mężczyzn z racji większej masy mięśniowej jest wyższy niż u kobiet)
- wieku (u starszych osób jest wyższy)
- rasy (u rasy białej jest niższy niż u osób rasy czarnej, choć brak ewidentnych przesłanek dlaczego)
- diety (wegetarianie z uwagi na brak mięsa i ryb w pokarmach mają niższy poziom kreatyniny w surowicy krwi) [38].

W literaturze anglojęzycznej podaje się następujące średnie wartości kreatyniny dla rasy białej: kobiety - 0,93 mg/dl (81,84 umol/l), mężczyźni - 1,13 mg/dl (99,44 umol/l) oraz odpowiednio dla rasy czarnej: 1,01 mg/dl (88, 88 umol/l) i 1,25 mg/dl (110 umol/l) [38].

Istnieją sytuacje kliniczne które poprzez zmianę sekrecji nerkowej, nadmierne wydzielanie pozanerkowe, lub zmianę produkcji kreatyniny uniemożliwiają adekwatną ocenę rzeczywistej filtracji kłębuszkowej i funkcji nerek poprzez pomiar kreatyniny w surowicy krwi. Niektóre leki jak trimetoprim hamują cewkowe wydzielanie kreatyniny, przez co odwracalnie podwyższają jej stężenie bez wpływu na filtrację kłębuszkową [39]. U niektórych chorych ze znacznie obniżonym oszacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) dochodzi do nadmiernego rozrostu bakterii jelitowych i zwiększenia pozanerkowego wydzielania kreatyniny, co z kolei zaniża jej zawartość w organizmie. Nagła redukcja masy mięśniowej przy amputacji kończyny (w szczególności dolnej) powoduje gwałtowny spadek produkcji kreatyniny, a spożywanie dużej ilości mięsa lub odżywek zawierających kreatynę wzrost stężenia SCr w surowicy krwi.

Obecnie w literaturze nie zaleca się oceny funkcji nerek jedynie na podstawie pojedynczego pomiaru kreatyniny w surowicy krwi. W początkowej fazie niewydolności nerek, gdy filtracja kłębuszkowa uległa już znacznemu obniżeniu, poziom SCr przez długi czas

pozostaje prawidłowy poprzez przejściowy wzrost jej sekrecji cewkowej. Dopiero ubytek ponad 50% czynnych nefronów wyrównuje powyższy naddatek wydzielania cewkowego, powodując adekwatny do uszkodzenia nerek wzrost kreatyniny [40].

Inną substancją endogenną wykorzystywaną do oceny funkcji nerek jest cystatyna C - białko wytwarzane przez wszystkie komórki jednojądrzaste ludzkiego organizmu należące do inhibitorów proteaz cysteinowych. Jest ono wydzielane do osocza w stałym tempie. W przeciwieństwie do kreatyniny jej stężenie w surowicy krwi nie zależy od płci, wieku, wzrostu, mięśniowej masy ciała, a jedynie od filtracji kłębuszków nerkowych. W wielu pracach udowodniono wyższą czułość i specyficzność oznaczenia stężenia cystatyny C niż stężenia, czy klirensu kreatyniny do oceny funkcji nerek zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii medycznej [41]. Udowodniono, że w ostrym uszkodzeniu nerek (AKI) wzrost w surowicy krwi cystatyny C poprzedza o 1-2 dni odpowiedni wzrost kreatyniny [41].

Innymi wskaźnikami laboratoryjnymi nadal badanymi pod względem przydatności do oceny funkcji nerek, a szczególnie jej nagłych zmian są w surowicy: lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL - neutrophil-gelatinase associated lipocalin), a w moczu: 1- wsza cząsteczka uszkodzenia nerki (KIM-1 - kidney injury molecule-1), białko typu wątrobowego wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP – liver-type fatty acid binding protein), bogate w cysteinę białko 61, cystatyna C oraz interleukina 18 (IL-18).

Dokładna ocena znaczenia nowych biomarkerów we wczesnym wykrywaniu najmniejszych nawet zmian funkcji nerek, a także wpływ czynników zewnętrznych na ich stężenie tak w surowicy jak i w moczu nadal wymagają przeprowadzenia wielu badań i doświadczeń.

Najważniejszym parametrem oceny funkcji nerek, pozostaje obecnie przesączanie kłębuszkowe [37]. Prawidłowe wartości związane z wiekiem, płcią i powierzchnią ciała wynoszą około 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u młodych mężczyzn i 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u młodych kobiet. Średnie wartości spadają wraz z wiekiem, w związku ze stałym zmniejszaniem się liczby prawidłowych kłębuszków nerkowych [36]. Ocenic przesączanie kłębuszkowe możemy poprzez jego dokładny bezpośredni pomiar tj. oznaczając filtrację kłębuszkową substancji egzo lub endogennej. Złotym standardem pomiaru GFR jest ocena klirensu inuliny. Inulina to substancja egzogenna, neutralna dla organizmu, która poddaje się swobodnej filtracji w

kłębuszkach nerkowych i nie ulega w dalszych odcinkach nefronu reabsorpcji ani wydzieleniu [42]. Podobnymi czynnikami egzogennymi są EDTA, kwas dietylenotriaminopentaoctowy oraz joheksol [40, 43]. Pomiar klirensu z zastosowaniem powyższych materiałów jest jednak czasochłonny i drogi (wymaga ciągłego dożylnego wlewu inuliny oraz wielokrotnych pobrań próbek krwi w trakcie procedury), a protokoły są niedokładne i niewystandaryzowane [44].

Substancją endogenną stosowaną do pomiaru filtracji kłębuszkowej jest kreatynina. Klirens kreatyniny (CrCl) obliczamy na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \left( \frac{\text{stężenie kreatyniny w moczu}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy}} \right) \times \text{diureza}$$

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej ograniczenia wynikające z niedoskonałości kreatyniny jako substancji badanej, oraz niedogodności i nieściśności związane z 24- godzinną zbiórką moczu, ocena funkcji wydzielniczej nerek poprzez pomiar klirensu tej substancji nie jest metodą zalecaną.

Obecnie w praktyce klinicznej wartość filtracji kłębuszkowej szacuje się na podstawie opracowanych naukowo wzorów, których równania powstały w wyniku wieloletnich doświadczeń. Najczęściej do oceny funkcji nerek używamy trzech formuł matematycznych.

Wzór Cockcrofta-Gaulta (CG) powstał w 1973 roku po przeanalizowaniu danych 249 hospitalizowanych mężczyzn z klirensem kreatyniny ocenianym na podstawie dobowej zbiórki moczu w granicach 30-130 ml/min. Pacjenci włączeni do badania mieli od 18 do 92 lat [45]. Poprzez ujęcie we wzorze masy ciała, wieku i współczynnika 0,85 dla kobiet, podjęto próbę uwzględnienia wpływu masy mięśniowej oraz płci na poziom kreatyniny w surowicy krwi. Założono wówczas, że produkcja kreatyniny spada z wiekiem oraz rośnie wraz ze zwiększeniem masy ciała. Jednakże obecnie wysoka masa ciała wynika bardzo często z otyłości, czyli nadmiaru tkanki tłuszczowej, a nie masy mięśniowej. Fakt ten, jak i zjawisko hiperfiltracji, które występuje u około 30% otyłych pacjentów nasila dodatkowo nieściśności w ocenie funkcji wydzielniczej nerek na podstawie tej formuły [46].

Następnym wzorem umożliwiającym szacowanie eGFR jest równanie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease,) zalecane przez amerykańską National Kidney Foundation. Został on opracowany w 1999r. w oparciu o referencyjny pomiar klirensu jotalamatu sodu znakowanego I-125, a następnie zmodyfikowany w 2005 roku. W badaniu



wzięto udział 1628 białych pacjentów w wieku 51 lat +/- 12,7 lat z rozpoznaną uprzednio przewlekłą cukrzycową chorobą nerek ze średnim eGFR 40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Klasyczna formuła MDRD jak i uproszczona jej postać MDRDs dokładnie oceniają eGFR do 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pomiędzy 60 – 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wzory te zaniżają faktyczną filtrację kłębuszkową, natomiast przeszacowują przy poziomie wyższym niż 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [47]. Dlatego też dokładne wartości eGFR są podawane w laboratoriach przy filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a dla wartości wyższych jedynie w formie przybliżonej tj. ≥ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [47]. Brak możliwości oceny niewielkich wahań filtracji kłębuszkowej u pacjentów z prawidłową funkcją nerek uniemożliwia rozpoznawanie AKI na podstawie zmian eGFR u tych chorych. Andrew Levey i Lesley Inker (twórcy wzoru CKD EPI) wnioskuje by wzoru MDRD nie stosować przy eGFR ponad 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [48].

Po przeanalizowaniu dostępnej literatury porównującej filtrację kłębuszkową szacowaną na podstawie wzorów MDRD i Cockcrofta-Gaulta w stosunku do wartości referencyjnych uzyskanych w pomiarach przy użyciu znacznika izotopowego należy stwierdzić, że wzór CG zawyża eGFR o około 16% [49]. Dodatkowo poważnym zarzutem w stosunku do tego równania jest fakt, że przy opracowywaniu jego formuły posługiwano się niestandardowymi metodami do oceny stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

W 2009 roku powstała trzecia formuła szacująca filtrację kłębuszkową, a mianowicie CKD EPI (the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Została ona stworzona na podstawie analizy tych samych danych co uproszczone równanie MDRD tj. wieku, płci, rasy oraz stężenia kreatyniny w surowicy krwi u 8254 mężczyzn i kobiet, którzy nie byli poddani hospitalizacji. Populacja ta składała się z pacjentów tak z prawidłową, jak i upośledzoną funkcją nerek [50]. Według oceny ekspertów, z uwagi na trafniejszy dobór współczynników korelujących powyższe dane, wzór ten pozwala na znacznie dokładniejszą ocenę eGFR w przedziale pomiędzy 60-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [50], przez co uzyskuje się znacząco mniej fałszywie dodatnich rozpoznań CKD. Wytyczne KDIGO z 2013 roku zalecają, by do oceny filtracji kłębuszkowej uzyskanej w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy krwi stosować wzór CKD EPI [47] [51]. Mając jednak na uwadze młody wiek analizowanych pacjentów (47+/-15 lat) nieznany jest wynik ekstrapolacji wzoru na populację w wieku starszym [52].

### 3.6 PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Bardzo ważnymi czynnikami determinującymi funkcję nerek są wiek i płeć pacjentów. Na podstawie badań populacyjnych udowodniono, iż około połowa dorosłych w wieku powyżej 70 lat ma obniżoną zmierzoną lub oszacowaną wartość filtracji kłębuszkowej tj. poniżej  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ [53]. Wynika to w większości z fizjologicznych zmian strukturalnych i funkcjonalnych zachodzących z wiekiem w nerkach [54, 55], a także ze współwystępowania wielu chorób również częstszych u osób starszych jak: cukrzyca (DM), nadciśnienie tętnicze (HT) czy uogólniona miażdżyca. Postępująca wraz z wiekiem utrata prawidłowo funkcjonujących nefronów sprawia, że starsi ludzie są bardziej zagrożeni rozwojem ostrego uszkodzenia nerek w wyniku toksycznego wpływu wielu substancji jak leki czy radiologiczne środki kontrastowe.

W początkowej fazie przewlekłej niewydolności nerek choroba najczęściej przebiega asymptotycznie. Dzięki hiperfiltracji pozostałych nieuszkodzonych nefronów nie stwierdza się wzrostu lub jedynie niewielkie zwiększenie poziomu kreatyniny, sodu, potasu, wapnia czy fosforanów w surowicy krwi. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, następnie dochodzi do ich stwardnienia, a także do włóknienia tkanki śródmiąższowej co powoduje upośledzenie czynności nerek. Na podstawie danych literaturowych uważa się, że początkowo spadek eGFR z ponad  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  do poziomu poniżej tej wartości odbywa się w tempie 0,5 procenta rocznie, by później przyspieszyć do 1,5% na rok[56]. Dlatego tak ważna jest identyfikacja czynników związanych z szybszym postępem CKD. Są to nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa, białkomocz. Są one w olbrzymiej większości również czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Podejrzanie CKD obliguje nas do wykonania szeregu badań, w tym poziomu kreatyniny w surowicy krwi, oszacowania filtracji kłębuszkowej poprzez ocenę eGFR, badania próbki moczu pod względem występowania albuminurii lub odchyleń w osadzie moczu. Diagnostykę poszerzyć należy również o badania obrazowe jak USG jamy brzusznej, czy wreszcie wykonanie biopsji nerki celem oceny zaburzeń histopatologicznych narządu.

W przeprowadzonym w USA badaniu poddano ocenie kohortę populacji ogólnej w liczbie 18 066 osobników. Wśród uczestników oceniono wyjściowo poziom kreatyniny w surowicy krwi oraz eGFR, a następnie powtórzono te badania po 35,3 +/- 2,5 miesiącach.

Początkowo 1169 osób (6,5 %) miało eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Po trzech latach obserwacji 891 badanych (4,9 %) nadal miało zmniejszony eGFR, a u 15 925 pacjentów (88,2%) eGFR utrzymywał się powyżej 60. Wzrost filtracji kłębuszkowej do wartości > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> obserwowano u 278 osób (1,5%), a u 972 (5,4%) nastąpił jego spadek poniżej 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Uczestnicy z utrzymującym się w trakcie całego badania eGFR poniżej 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> byli najbardziej narażeni na wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu oraz zgonu. Jednakże również ci, u których oszacowana wartość filtracji kłębuszkowej tylko w jednym pomiarze wynosiła poniżej 60 (niezależnie czy na początku, czy na końcu badania) wykazywali tendencję do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jedynie uczestnicy z eGFR utrzymującym się stale > 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> nie byli istotnie zagrożeni rozwojem powikłań jw. [57]. Na podstawie analizy powyższego badania zasugerowano, że jednorazowy pomiar eGFR w diagnostyce CKD w populacji osób zdrowych wydaje się mieć wartość prognostyczną [57].

W 2012 roku KDIGO ogłosiło skorygowaną definicję przewlekłej choroby nerek. Są to utrzymujące się ponad 3 miesiące zaburzenia budowy lub czynności nerek objawiające się:

- spadkiem eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- albuminurią (definiowaną jako utrata albuminy z moczem ≥30 mg/dobę)
- wskaźnikiem albumina/kreatynina ≥30 mg/g
- nieprawidłowościami osadu moczu [58].

### 3.7 OSTRE USZKODZENIE NEREK ( AKI ) DEFINICJA ORAZ KRYTERIA ROZPOZNANIA

W 2002r grupa ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) w celu ujednoczenia kryteriów rozpoznania ostrej niewydolności nerek (ONN) wprowadziła klasyfikację RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease). Uwzględniła ona trzy stopnie ciężkości ONN: ryzyko, uszkodzenie i niewydolność nerek oraz dwie klasy rokownicze: utratę filtracji nerek i nieodwracalne ich uszkodzenie. Podział na stopnie ciężkości zależy od zmiany stężenia kreatyniny w surowicy krwi w stosunku do jej wartości wyjściowej, spadku eGFR w ciągu tygodnia, a także od zmniejszenia objętości wydalanego moczu.

Ostre uszkodzenie nerek (AKI – acute kidney injury) termin wprowadzony został do praktyki klinicznej wraz ze zmianą klasyfikacji RIFLE na stopnie ciężkości AKIN (Acute Kidney Injury Network) na konferencji w Amsterdamie w 2005r. AKI to gwałtownie występujące zaburzenia funkcji nerek z zatrzymaniem produktów przemiany azotowej i kreatyniny wraz z jej skutkami ogólnoustrojowymi, do których dochodzi w bardzo krótkim czasie tj. w ciągu 48 godzin. Wymusza to sekwencyjną ocenę poziomu kreatyniny oraz eGFR. Włączenie diurezy do kryteriów oceny funkcji nerek obliguje nas każdorazowo do wykluczenia innych przyczyn jej spadku niż pogorszenie wydzielniczej funkcji nerek. Do oligurii lub anurii może dojść także w przebiegu mechanicznych przyczyn zatrzymania moczu jak i w wyniku odwodnienia chorego. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat udowodniono, że nawet nieznaczne pogorszenie funkcji nerek niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia wielu narządów oraz jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. We wczesnej fazie, zmiany zachodzące w nerkach przy prawidłowym leczeniu są w pełni odwracalne. Jeżeli jednak zostaną rozpoznane zbyt późno mogą doprowadzić do nieodwracalnego ich uszkodzenia lub do zgonu chorego.

Wytyczne The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2007 roku kładą największy nacisk na dynamikę zmian funkcji nerek. Podkreślają wagę nawet niewielkich wahań poziomu kreatyniny, które zachodzą już w ciągu 48 godzin. KDIGO definiuje AKI w następujący sposób:

- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o  $\geq 0,3$  mg /dl ( $\geq 26,5$   $\mu$ mola / l) w ciągu 48 godzin, lub
- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o  $\geq 1,5$  raza wartości wyjściowej, o którym wiadomo, że przypuszczalnie wystąpiło w ciągu ostatnich siedmiu dni, lub
- spadek objętości moczu  $<0,5$  ml/kg / godzinę utrzymujący się przez minimum sześć godzin.

Porównanie kryteriów diagnostycznych oraz stopni zaawansowania ostrych zaburzeń funkcji nerek według RIFLE, AKIN i KDIGO przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie kryteriów diagnostycznych oraz stopni zaawansowania ostrych zaburzeń funkcji nerek według RIFLE, AKIN i KDIGO [59-61].

	RIFLE	AKIN	KDIGO
<b>KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE*</b>			
		Wzrost SCr w surowicy o $\geq 0.3$ mg/dL lub $\geq 1,5x$ w ciągu 48h Diureza $< 0.5$ ml/kg/godz. przez $> 6$ godzin	Wzrost SCr w surowicy o $\geq 0.3$ mg/dl w ciągu 48godz. lub $\geq 1.5x$ w ciągu 7dni LUB Diureza $< 0.5$ ml/kg/godz. przez $> 6$ godzin
<b>STOPNIE CIĘŻKOŚCI</b>			
<b>Ryzyko (RIFLE) lub stopień 1 (AKIN/KDIGO)</b>	Wzrost SCr w surowicy o $\geq 1,5x$ LUB Redukcja GFR o $\geq 25\%$ LUB Diureza $< 0.5$ ml/kg/godz. przez 6 do 12 godzin	Wzrost SCr w surowicy o $\geq 0.3$ mg/dl lub 1,5-2,0x LUB Diureza $< 0.5$ mL/kg/h przez 6 do 12 godzin	Wzrost SCr w surowicy o $\geq 0.3$ mg/dl lub 1,5-2,0x LUB Diureza $< 0.5$ ml/kg/h przez 6 do 12 godzin
<b>Uszkodzenie (RIFLE) lub stopień 2 (AKIN/KDIGO)</b>	Wzrost SCr w surowicy o $\geq 2.0x$ LUB redukcja GFR o $\geq 50\%$ LUB Diureza $< 0.5$ ml/kg/godz. przez 12 to 24 godzin	Wzrost SCr w surowicy o 2,0-3,0x LUB Diureza $< 0.5$ mL/kg/h przez 12 do 24 godzin	Wzrost SCr w surowicy o 2,0-3,0x LUB Diureza $< 0.5$ ml/kg/h przez 12 do 24 godzin
<b>Niewydolność (RIFLE) lub stopień 3 (AKIN/KDIGO)</b>	Wzrost SCr w surowicy o $\geq 3,0 x$ LUB Wzrost SCr w surowicy o $> 0.5$ mg/dL LUB $> 4.0$ mg/dL LUB redukcja GFR o $\geq 75\%$ LUB Diureza $< 0.3$ mL/kg/godz. przez $> 24$ godziny LUB bezmocz przez $> 12$ godz. LUB Początek terapii nerkozastępczej	Wzrost SCr w surowicy o $> 3,0x$ LUB Wzrost SCr w surowicy o $> 0.5$ mg/dL LUB $\geq 4.0$ mg/dL LUB Diureza $< 0.3$ mL/kg/h przez $> 24$ godz. LUB bezmocz przez $> 12$ h LUB Początek terapii nerkozastępczej	Wzrost SCr w surowicy o $> 3,0x$ LUB Wzrost SCr w surowicy o $\geq 0.3$ mg/dl LUB $\geq 4.0$ mg/dL LUB Diureza $< 0.3$ mL/kg/h przez $\geq 24$ h lub bezmocz przez $\geq 12$ godz LUB Początek terapii nerkozastępczej
<b>Utrata czynności (RIFLE)</b>	Terapia nerkozastępcza przez $> 4$ tygodnie, ale $< 3$ miesiące		
<b>Schyłkowa niewydolność (RIFLE)</b>	Terapia nerkozastępcza przez $> 3$ miesiące		

\*AKIN i KDIGO posiadają zarówno kryteria diagnostyczne, jak i kryteria odpowiednich stopni zaawansowania choroby. RIFLE nie ma osobnej definicji AKI, jest ona zawarta w kryteriach poszczególnych stadiów.

Legenda: AKIN - Acute Kidney Injury Network, RIFLE - klasyfikacja ostrej niewydolności nerek (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease), KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes, SCr – stężenie kreatyniny w surowicy, GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej

### 3.8 OSTRE USZKODZENIE NEREK WYWOŁANE KONTRASTEM – CI-AKI (contrast-induced acute kidney impairment)

Brak powszechnie przyjętej definicji CI-AKI, różnorodność badanej populacji w tym obecność lub brak czynników ryzyka, ilość i rodzaj zastosowanego środka kontrastowego oraz typ procedury (diagnostyczna vs lecznicza) utrudniają ocenę częstości jej występowania [62]. Opierając się na danych literaturowych uważa się, że problem dotyczy 1-6 % pacjentów poddawanych koronarografii [63]. Jednakże wśród chorych obarczonych czynnikami ryzyka wzrasta do 10-30% [64-66]. Na podstawie aktualnego piśmiennictwa uznaje się, że definicja oraz kryteria diagnostyczne ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem nie różnią się od zaproponowanych przez KDIGO dla AKI.

Aby rozpoznać CI-AKI należy wykazać jedno z poniższych odchyień tj.:

- wzrost SCr o 0,3 mg/dl (26,5 umol/l) w ciągu 48 godzin od podania jodowego środka kontrastowego lub
- 1,5 krotny wzrost SCr od jej wartości wyjściowej w ciągu 7 dni od infuzji SK lub
- spadek diurezy < 0,5 ml/kg/h w ciągu 6 godzin.

Pogorszenie funkcji wydalniczej nerek związane z dotętnicznym podaniem radiologicznego środka kontrastowego najczęściej manifestuje się wzrostem SCr i rozwija się w ciągu 24-72 godzin od angiografii. Znacznie rzadziej głównym klinicznym objawem CI-AKI jest skąpomocz, który występuje bezzwłocznie po angiografii. Podstawą rozpoznania CI-AKI jest wykluczenie innych przyczyn pogorszenia funkcji nerek jak np. niewystarczające wypełnienie łożyska naczyniowego, utrudnienie odpływu moczu (nefropatia zaporowa), wpływ leków nefrotoksycznych (NLPZ, aminoglikozydy, wankomycyna, cisplatyna, amfoterycyna, mannitol), współwystępowanie pierwotnych chorób kłębuszków lub śródmiąższu nerek. Zazwyczaj obserwowany wzrost kreatyniny jest niewielki i przemijający, a do jego normalizacji dochodzi w ciągu 3-7 dni [67, 68]. Jednakże rozpoznanie CI-AKI u pacjentów po badaniach z zastosowaniem SK zwiększa ryzyko wystąpienia w trakcie hospitalizacji: udaru mózgu, krwawienia z przewodu pokarmowego, zatorowości płucnej lub śpiączki mocznicowej [69], a po koronarografii sześciokrotnie ryzyko ponownego zawału serca [70]. Nawet u pacjentów, u których poziom kreatyniny ulega szybkiej normalizacji

pozostaje zwiększone ryzyko rozwoju CKD, a także wyższe jest ryzyko 30-dniowej, rocznej i pięcioletniej śmiertelności [69, 71, 72].

Do uszkodzenia nerek po podaniu SK dochodzi w mechanizmie bezpośredniego toksycznego wpływu na nabłonek cewek nerkowych oraz poprzez wpływ naczynioskurczowy i wtórne niedotlenienie rdzenia nerki [73-75]. Najprawdopodobniej spadek filtracji kłębuszkowej spowodowany jest zmianami czynnościowymi w komórkach nabłonka kanalików nerkowych, a nie ich nieodwracalnym uszkodzeniem, martwicą [76].

Kluczowe znaczenie w prewencji CI-AKI ma identyfikacja czynników ryzyka przed podaniem SK. Zagrożenie uszkodzeniem funkcji wydzielniczej nerek wzrasta znamienne u pacjentów z wyjściowo obniżonym eGFR i zależy najprawdopodobniej w sposób ciągły od jego wartości. Do grupy o nieznacznie podwyższonym ryzyku CI-AKI należą chorzy z eGFR 60 - 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, współistniejącym istotnym białkomoczem (rozumianym jako albuminuria > 300 mg/dobę lub białkomocz > 500 mg/dobę) [77, 78], cukrzycą [79], niewydolnością serca [80], niewydolnością wątroby lub szpiczakiem mnogim [81]. Obecnie uważa się, że jedynie DM z współistniejącą CKD zwiększa istotnie ryzyko rozwoju CI-AKI [82]. Do grupy tej należą również chorzy z eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bez chorób towarzyszących. Za najbardziej narażonych na wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek uważa się pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, lub z eGFR 45-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oraz chorobami współtowarzyszącymi wymienionymi powyżej. Uznaje się, że rozpoznana w przeszłości CKD jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia CI-AKI [80]. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy stosować jak najmniejszą dawkę SK z grupy izosmolarnych (niejonowy - jodiksanol), kontrasty niejonowe o osmolarności niższej niż osocze (joheksol, jowersol i jopamidol) lub środek jonowy (joksaglian). W trakcie koronarografii nie podaje się już najstarszych i najbardziej szkodliwych preparatów z grupy jonowych hiperosmolarnych [82-84]. Należy także zwrócić uwagę by bez poważnych klinicznych wskazań nie powtarzać badań z wykorzystaniem SK, w razie konieczności dbając o zachowanie jak najdłuższego między nimi odstępu (optymalnie ponad 2 tygodnie). Kolejnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia CI-AKI jest wiek pacjenta (zwłaszcza powyżej 75 r.ż.) oraz płeć męska.

Aby zminimalizować ryzyko niekorzystnego wpływu SK na funkcję nerek podejmowane są liczne działania profilaktyczne. Jedynym o dobrze udowodnionej skuteczności jest nawadnianie chorego przed, w trakcie oraz po angiografii. O ile nie ma

przeciwwskazań do zwiększenia objętości osocza podajemy dożylnie 0,9% roztwór soli fizjologicznej. Najczęściej stosowanym protokołem jest wlew 1-3 ml/kg/h 0,9% NaCl, rozpoczynając nawodnienie chorego 6-12 godzin przed procedurą oraz kontynuując w trakcie oraz przez 6-12 godzin po jej zakończeniu. Szybkość przetaczania płynów parenteralnie powinna zależeć od stanu klinicznego pacjenta, a w szczególności wydolności krążenia [85]. Pozostałe proponowane w dostępnej literaturze procedury (stosowanie N-acetylocysteiny, profilaktyczna hemofiltracja lub hemodializa, stosowanie mannitolu lub diuretyków pętlowych, trimetazydyny, statyn czy środków zapobiegających skurczowi naczyń jak teofilina, nifedypina) nie są obecnie zalecane z uwagi na brak jednoznacznych korzyści związanych z ich zastosowaniem, a skuteczność wielu z nich musi być ponownie zbadana.



## 4. CELE PRACY

1. Porównanie szacunkowych metod oceny przesączania kłębuszkowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych interwencyjnie, uzyskanych za pomocą następujących formuł matematycznych:

- wzór Cockcrofta – Gaulta skorygowany o wartość BSA
- uproszczone równanie MDRD
- wzór CKD EPI.

2. Ocena wpływu wybranych parametrów laboratoryjnych i klinicznych na wyjściową wartość eGFR w zależności od metody jej oznaczenia.

3. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na zmianę eGFR w trakcie hospitalizacji w zależności od metody jej oznaczenia.

4. Ocena znaczenia wyjściowej wartości eGFR w rozwoju ostrego uszkodzenia nerek indukowanego kontrastem w zależności od zastosowanego wzoru matematycznego.

## 5. MATERIAŁ I METODA

Praca ma charakter retrospektywny. Badania zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej po uzyskaniu w dniu 22 czerwca 2017 r. akceptacji Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 719/17). Analizowane dane pacjentów były anonimowe co uniemożliwiało ewentualną identyfikację chorych.

Przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej 940 pacjentów hospitalizowanych kolejno w II Klinice Kardiologii UM w Poznaniu w latach 2011 – 2014 (w tym 396 kobiet i 544 mężczyzn). Przyczyną ich przyjęcia do Oddziału Kardiologii był rozpoznany w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), zgodnie z trzecią uniwersalną definicją zawału serca [86] ostry zespół wieńcowy pod postacią:

- zawału serca z uniesieniem odcinka ST
- zawału serca bez uniesienia odcinka ST
- dusznicy bolesnej niestabilnej.

Do dalszej analizy statystycznej z dokumentacji medycznej wybrano jedynie dane, które mogły wpłynąć na filtrację kłębuszkową.

Ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem rozpoznawano na podstawie następujących odchyień:

- wzrost SCr o 0,3 mg/dl (26,5 umol/l) w ciągu 48 godzin od podania jodowego środka kontrastowego lub/i
- 1,5-krotny wzrost SCr od jej wartości wyjściowej w ciągu 7 dni od infuzji SK.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (tabela 2).

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania.

KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANIA	KRYTERIA WYŁĄCZENIA Z BADANIA
Pacjenci z rozpoznaniem OZW	Wykluczenie ostrego zespołu wieńcowego
Zastosowane leczenie zabiegowe z zakresu kardiologii inwazyjnej tak diagnostyczne jak i lecznicze	Pacjenci hospitalizowani z powodu OZW zakwalifikowani ostatecznie do leczenia zachowawczego

<b>Pierwsze pobranie krwi do badań laboratoryjnych (w tym bezwzględnie ocena kreatyniny i eGFR) w okresie do 24 godzin przed podaniem środka kontrastowego</b>	Pierwsze pobranie krwi po angiografii – brak wartości wyjściowej kreatyniny i eGFR
<b>Kontrola kreatyniny i eGFR w okresie pierwszych 48 godzin lub / i w ciągu 7 dni po leczeniu interwencyjnym OZW</b>	Brak kontrolnych badań laboratoryjnych (w tym kreatyniny i eGFR) w odpowiednim oknie czasowym
	Przewlekła choroba nerek w stadium 5 niewydolności nerek - czyli eGFR <15ml/min/1,73m <sup>2</sup> , lub pacjenci objęci przewlekłym programem dializ, oraz pacjenci po przeszczepie narządu
	Pacjenci wymagający przekazania na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
	Zgon w trakcie hospitalizacji

Legenda: OZW – ostry zespół wieńcowy, eGFR - oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

Na podstawie dokumentacji medycznej uwidoczniono sposób postępowania z pacjentami przyjętymi do szpitala z powodu OZW. Jeżeli rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST pacjentów w trybie pilnym kierowano do pracowni hemodynamiki tutejszego szpitala [13, 87]. Stabilni pacjenci z grupy NSTEMI-ACS początkowo byli przyjmowani na Oddział Kardiologii, a po wstępnej fazie leczenia zachowawczego mieli wykonaną angiografię z lub bez angioplastyki wieńcowej. Również pacjenci z NSTEMI-ACS, u których przy przyjęciu nie udało się uzyskać ustąpienia bólu dławicowego, stabilizacji hemodynamicznej, obserwowano zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca lub dynamiczne zmiany odcinka ST-T w EKG byli w trybie pilnym przekazywani do pracowni hemodynamiki. Długość hospitalizacji oraz rozkład czasu od przyjęcia do szpitala do wykonania koronarografii przedstawiono w tabeli 3.

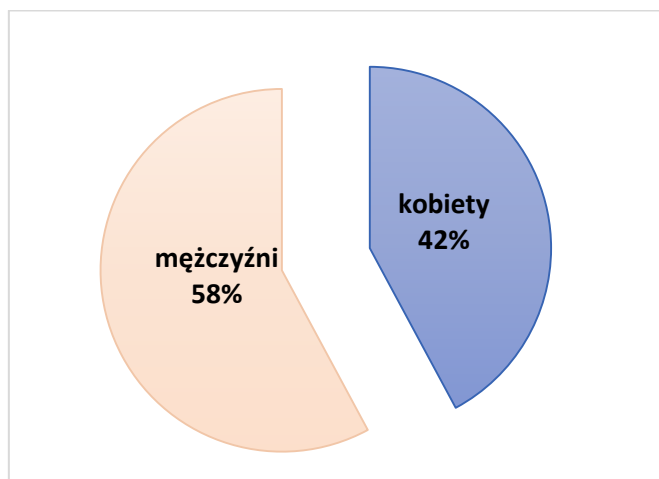
Tabela 3. Długość hospitalizacji oraz czas wykonania koronarografii.

Oceniana zmienna	Minimum	Maksimum	Mediana
DNI HOSPITALIZACJI	2,00	33,00	7,00
DOBA ZABIEGU	1,00	14,00	1,00

Po przeanalizowaniu dokumentacji medycznej, uwidoczniło się jednolity proces terapeutyczny zastosowany w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW. Jako wstępną farmakoterapię chorzy otrzymywali 300 mg kwasu acetylosalicylowego oraz 600 mg kłopidogrelu lub 180 mg tikagrelolu. Wszyscy chorzy mieli zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESC [87] włączone w okresie okołozabiegowym nawodnienie dożylnie (1000-1500 ml łącznie). Stosowano wlew płynu wieloelektrolitowego (PWE) lub 0,9 % NaCl. U żadnego pacjenta 66wymagającego pilnej koronarografii nie opóźniono wykonania zabiegu z uwagi na profilaktyczną płynoterapię. Cała grupa badana tak przed zabiegiem jak i w okresie 48 godzin po podaniu radiologicznego środka kontrastowego poza dożylnym nawodnieniem miała zalecone doustne przyjmowanie płynów od 1500-2000 ml dziennie. Protokół płynoterapii dożylnej i doustnej był modyfikowany zgodnie z wytycznymi ESC u pacjentów z niewydolnością serca, a także u tych z wyjściowo nieprawidłową funkcją nerek rozpoznaną na podstawie zebranego wywiadu lub odchyleń w wykonanych badaniach laboratoryjnych.

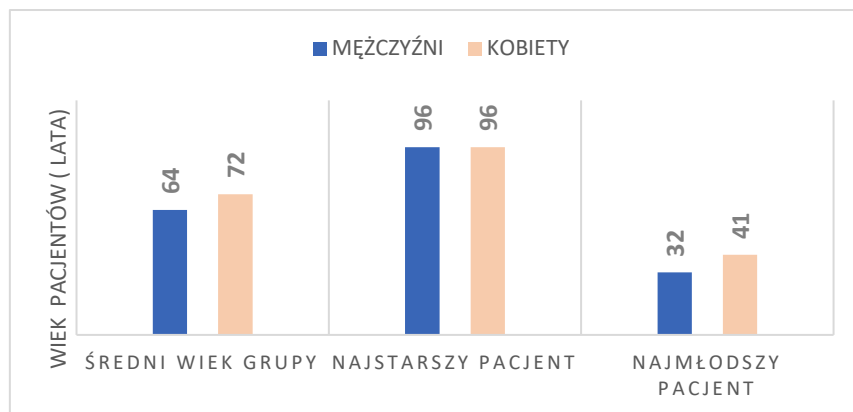
### 5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Populacja badana objęła 940 pacjentów, w tym 396 kobiet (42,13%) i 544 mężczyzn (57,87%) (rycina 1).



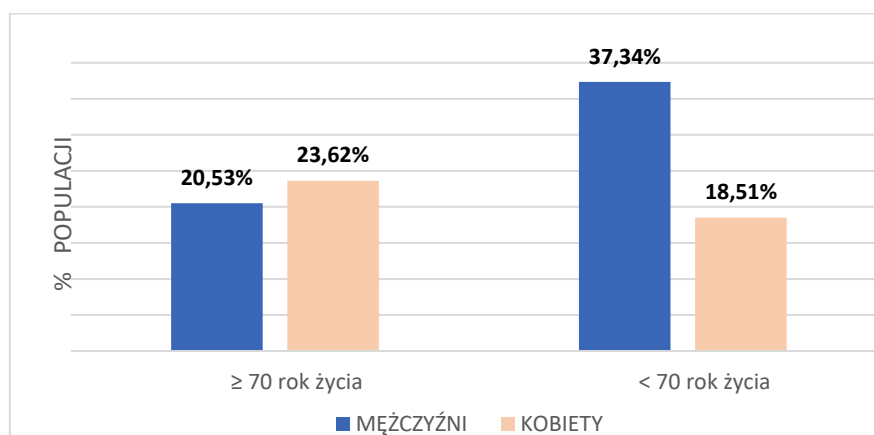
Rycina 1. Rozkład płci w badanej populacji.

Średni wiek grupy badanej wynosił 67 lat (najmłodszy pacjent miał 32, a najstarszy 96 lat). Rozkład wieku w zależności od płci badanej populacji przedstawiono na rycinie 2.



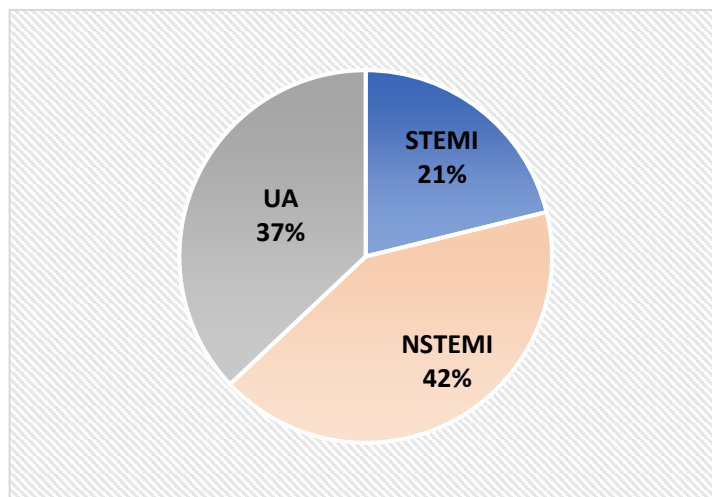
Rycina 2. Analiza wieku badanej populacji wśród kobiet i mężczyzn.

Badaną populację podzielono dodatkowo na grupę pacjentów w wieku poniżej i powyżej 70 roku życia, oraz podjęto próbę oceny wpływu wieku na ryzyko wystąpienia CI-AKI. Wśród pacjentów włączonych do badania w wieku  $\geq 70$  roku życia było 415 osób, a poniżej 70 roku życia 525, co stanowiło odpowiednio 44,15 % i 55,85 %. W populacji starszej przeważały kobiety 222 vs 193 pacjentów, a wśród młodszych chorych częściej hospitalizowani byli mężczyźni 351 vs 174 osoby. Dane demograficzne związane z płcią i wiekiem ujęto na rycinie 3.



Rycina 3. Struktura wieku badanej populacji z uwzględnieniem płci.

Pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowani byli do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST rozpoznano u 199 (21,17%), zawał serca bez uniesienia odcinka ST u 393 (41,81%), a dusznicę bolesną niestabilną u 348 chorych (37,02%). Przyczyny hospitalizacji przedstawiono graficznie na rycinie 4.



Rycina 4. Charakterystyka badanej populacji pod względem rozpoznania głównego.

Legenda: STEMI-zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI-zawał serca bez uniesienia odcinka ST, UA- dusznica bolesna niestabilna

Ocenie statystycznej poddano wybrane z dokumentacji medycznej dane i parametry, które mają udowodniony lub potencjalny wpływ na szacowaną filtrację kłębuszkową, a które uzyskano analizując wyniki wykonanych badań tak laboratoryjnych jak i pracownianych, zastosowaną farmakoterapię oraz choroby współwystępujące w trakcie hospitalizacji.

## 5.2 BADANIE PODMIOTOWE

Po prześledzeniu wywiadu zawartego w dokumentacji medycznej ustalono, że wielu pacjentów miało już uprzednio rozpoznaną chorobę układu sercowo-naczyniowego. Z tego też powodu chorzy przyjmowali przewlekle leki i byli pod stałą opieką lekarza rodzinnego oraz kardiologa.

Analizą objęto wybrane dane o występowaniu chorób współistniejących, które są uznane za czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych, zwiększając wtórnie ryzyko wystąpienia OZW jak i niewydolności nerek. Należą tu: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia, a także nikotynizm. Istotny wpływ na rokowanie w tej grupie pacjentów mają ponadto: niewydolność serca oraz przetrwałe lub utrwalone migotanie przedsionków. Analizę pacjentów z uwagi na choroby współtowarzyszące przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Choroby współistniejące przy przyjęciu.

JEDNOSTKA CHOROBY	CHOROZY OBCIĄŻENI CECHĄ	GRUPA BADANA [%]
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	658	70,00
CUKRZYCA TYPU 2	278	29,57
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA	283	30,11
NIKOTYZM W WYWIADZIE	72	7,66
NIKOTYZM AKTYWNY	397	42,23
HIPERCHOLESTEROLEMIA	357	37,98
HIPERTRÓJGLICERYDEMIA	258	27,45
ROZPOZNANA CHNS LECZONA INTERWENCYJNIE W WYWIADZIE	295	31,38
ROZPOZNANA CHNS U PACJENTA PO CABG	61	6,48
MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW (UTRWALONE LUB PRZETRWAŁE)	92	9,79

Legenda: CHNS-choroba niedokrwienna serca, CABG- operacja pomostowania naczyń wieńcowych

### 5.3 BADANIE PRZEDMIOTOWE

W badanej populacji oceniono zawarte w historiach chorób następujące cechy antropometryczne: wzrost oraz masę ciała. Ponadto wzięto pod uwagę wskaźnik masy ciała BMI (body mass index) obliczony na podstawie poniższego wzoru:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{masa ciała}}{(\text{wzrost})^2}$$

oraz powierzchnię ciała BSA (body surface area) obliczoną za pomocą metody Du Bois'a:

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{masa ciała (kg)}^{0,425} \times \text{wzrost (cm)}^{0,725} \times 0,007184$$

Cechy antropometryczne badanej populacji przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Cechy antropometryczne badanej populacji z uwzględnieniem mediany oraz minimum i maksimum.

CECHA ANTROPOMETRYCZNA	MEDIANA	MINIMUM	MAKSIMUM
MASA CIAŁA (kg)	78,00	42,00	155,00
WZROST (cm)	170	144,00	196,00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,86	14,87	47,65
BSA	1,89	1,33	2,67

Legenda: BMI- wskaźnik masy ciała, BSA- powierzchnia ciała

#### 5.4 BADANIA LABORATORYJNE

Wyniki badań laboratoryjnych zawarte w analizowanej dokumentacji medycznej pacjentów wykonano w laboratorium przyszpitalnym CM HCP w Poznaniu. Pierwsze pobranie krwi najczęściej miało miejsce w SOR, ewentualnie w momencie przyjęcia do Oddziału Kardiologii. Zawsze wyjściowe parametry laboratoryjne (w szczególności poziom kreatyniny) pochodziły z próbek krwi pobranych przed podaniem środka kontrastowego. U pacjentów, u których odroczone badanie, oceniane wyniki pochodziły z próbek krwi pobranych nie wcześniej niż 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym. Kontroli kreatyniny dokonywano dwukrotnie: w ciągu pierwszych 48 godzin od podania SK, a następnie w okresie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po zakończeniu angiografii wieńcowej.

W analizowanym przedziale czasowym w laboratorium przyszpitalnym oznaczano sercową izoformę troponiny I (w okresie od 2011 do marca 2012), a następnie do końca trwania rekrutacji chorych troponinę T. W tym celu wykorzystywano odczynniki firmy ROCHE na analizatorze cobas e 411. Czułość analityczna reakcji dla troponiny I wynosiła 0,1 ng/ml, a dla troponiny T - 0,03ng/ml.

Kreatyninę [mg/dl] oznaczano za pomocą kinetycznego testu kolorymetrycznego opartego na metodzie Jaffègo.

Pozostałe badania tj. hemoglobinę [mmol/l], hematokryt [%], NT-proBNP [pg/ml] oraz CRP [mg/l] oceniano za pomocą odczynników standardowych stosowanych wówczas w danym laboratorium. Analizę median, minimum i maksimum najważniejszych parametrów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 6.



Tabela 6. Parametry laboratoryjne oceniane przy przyjęciu do szpitala – mediana oraz zakres zmienności.

PARAMETRY LABORATORYJNE	MEDIANA	MINIMUM	MAKSIMUM
TROPONINA I (ng/ml)	0,16	0,001	339,00
TROPONINA T (ng/ml)	0,14	0,0017	42,2
HEMATOKRYT (%)	41,28	22,10	55,4
HEMOGLOBINA (mmol/l)	8,5	3,32	11,0
NT- proBNP (pg/ml)	673,00	2,00	36000,00
CRP (mg/l)	4,00	0,10	297,30
KREATYNINA (mg/dl)	1,00	0,40	12,0

Legenda: NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, CRP- białko C reaktywne

#### 5.4.1 WZORY MATEMATYCZNE STOSOWANE DO SZACOWANIA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Uzyskane z dokumentacji medycznej dane laboratoryjne (poziom kreatyniny w surowicy krwi) oraz kliniczne dotyczące: wieku, masy ciała, płci i rasy chorego zastosowano do szacunkowej oceny filtracji kłębuszkowej (eGFR) na podstawie trzech wzorów matematycznych:

##### 1. WZÓR COCKCROFTA – GAULTA (CG)- służy do szacowania wartości klirensu kreatyniny (CrCl):

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{mc}}{(72 \times \text{SCr})} \times W$$

gdzie:

CrCl - klirens kreatyniny w ml/min

wiek - w latach;

mc - masa ciała w kg

SCr - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl

W - współczynnik dla płci mężczyźni - 1,0  
kobiety - 0,85

Tak otrzymane wartości klirensu kreatyniny wyrażone w (ml/min) przeliczono za pomocą wzoru Du Bois'a na wartość standardowej powierzchni ciała (BSA). Umożliwiło to ich porównywanie z innymi wzorami stosowanymi do oceny filtracji kłębuszkowej podawanymi w (ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

## 2. UPROSZCZONE RÓWNANIE MDRD:

$$\text{e GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times W$$

gdzie:

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego w ml/min/1,73m<sup>2</sup>

SCr - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl

wiek - podany w latach

współczynnik W różny dla płci i rasy:

- W dla płci żeńskiej - 0,742
- W dla rasy czarnej - 1,210

## 3. WZÓR CKD EPI:

gdy kreatynina mierzona w mg/dl

$$\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ [dla kobiet]} \times 1,159 \text{ [dla rasy czarnej]}$$

gdzie:

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego w ml/min/1,73m<sup>2</sup>

SCr - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl,

$\kappa$  - współczynnik dla kobiet- 0,7 i dla mężczyzn 0,9

$\alpha$  - współczynnik dla kobiet -0.329 i dla mężczyzn -0.411

min. - oznacza minimum SCr/ $\kappa$  albo 1,

max. - oznacza maksimum SCr/ $\kappa$  albo 1

## 5.5 12-TO ODPROWADZENIOWE SPOCZYNKOWE BADANIE ELEKTROKARDIOGRAFICZNE

Przeanalizowano krzywe EKG zawarte w historiach chorób. Definicje rozpoznań elektrokardiograficznych stosowano zgodnie z Atlasem EKG pod redakcją R. Baranowskiego i

D. Wojciechowskiego:

- rytm zatokowy – trzy następujące po sobie załamki P pochodzenia zatokowego o częstości 60-100/min - morfologia załamka P: dodatni w odprowadzeniach kończynowych I, II i aVF, ujemny w odprowadzeniu aVR, dodatnio ujemny w V1
- migotanie przedsionków (AF) - brak widocznych załamek P, obecna jest różnokształtna fala migotania (fala f) o częstotliwości 350-600/min.

- rytm ze stymulatora serca - w grupie tej analizowano łącznie pacjentów z rytmem ze stymulatora jednojamowego, dwujamowego, a także pacjentów ze stymulacją biventrikularną – pacjenci po wszczepieniu CRT.

Analizą objęto również zmiany odcinka ST-T wskazujące na niedokrwienie mięśnia serca (część krzywej EKG odpowiadająca repolaryzacji komór). Odchylenie od linii izoelektrycznej tak uniesienie jak i obniżenie odcinka ST (zgodnie ze standardami ESC) mierzono w punkcie J. Na tej podstawie pacjent podlegał kwalifikacji do grupy STEMI czy też NSTEMI-ACS.

## 5.6 BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE

Oceniano badania ECHO serca dostępne w dokumentacji medycznej. Były one wykonane w trakcie hospitalizacji przy użyciu aparatu VIVID E6. Dane uzyskano z projekcji: przymostkowej w osi długiej i krótkiej, koniuszkowej cztero, dwu i trój-jamowej oraz niestandardowo podmostkowej i nadmostkowej. Używano wizualizacji jedno i dwuwymiarowej, a także technik dopplera spektralnego (metodą fali ciągłej i pulsacyjnej), dopplera kolorowego oraz tkankowego.

W dokumentacji medycznej pacjentów poddanych angiografii z lub bez przeprowadzenia angioplastyki wieńcowej zawarto dane na temat: wielkości lewego przedsionka, lewej i prawej komory, grubości ścian lewej komory serca w rozkurczu, budowy i funkcji zastawek, dokładnej kurczliwości ścian lewej komory serca, frakcji wyrzutowej (ocenianej za pomocą metody Simpsona), oraz maksymalnej prędkości miokardialnej bocznej i przyśrodkowej części pierścienia mitralnego. Dokładnej analizie poddano niektóre z powyższych danych tj.:

- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd - left ventricle end diastolic diameter) - oceniano w projekcji przymostkowej w osi długiej (LAX) na poziomie aparatu podzastawkowego, poniżej linii otwarcia płatków zastawki mitralnej
- poprzeczny wymiar lewego przedsionka (LA- left atrium) – mierzono w projekcji przymostkowej w osi długiej (LAX), oceny dokonywano na końcu fazy skurczu, przy maksymalnym wypełnieniu lewego przedsionka.
- frakcję wyrzutową lewej komory (EF – ejection fraction) – jest to parametr oceniający funkcję skurczową lewej komory, ukazujący procentową zmianę objętości lewej komory w trakcie cyklu pracy serca. Pomiaru dokonywano w projekcjach

koniuszkowych: czterojamowej, dwujamowej i trójjamowej za pomocą metody Simpsona. Po dokładnym uwidocznieniu wsierdza lewej komory serca obrysowywano zarys wsierdza w fazie końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej.

## 5.7 ZASTOSOWANA FARMAKOTERAPIA

Analizą objęto zawartą w dokumentacji pacjentów farmakoterapię. Dokładnej interpretacji poddano leki, które mają udowodniony wpływ na funkcję nerek: B blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (ARB), diuretyki (łącznie diuretyki pętlowe oraz tiazydowe), antagonistów aldosteronu (MRA), oraz leki hipoglikemizujące – insulinę, pochodne sulfonilomocznika oraz pochodne biguanidu.

## 5.8 BADANIA Z ZAKRESU KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ

Angiografię z lub bez angioplastyki wieńcowej przeprowadzono w Pracowni Hemodynamiki w CM HCP w Poznaniu przy użyciu angiografu: PHILIPS ALLURA XPER FD 10. Prześledzono zawarte w dokumentacji medycznej opisy zastosowanych procedur inwazyjnych tj. angiografię wieńcową, angioplastykę balonową, angioplastykę z implantacją stentów, kwalifikację chorych do leczenia zachowawczego lub operacyjnego leczenia miażdżycy tętnic wieńcowych (CABG).

### 5.8.1 KONTRAST RADIOLOGICZNY ORAZ DAWKA PROMIENIOWANIA

W analizowanym okresie w Pracowni Hemodynamiki w Centrum Medycznym HCP były podawane 3 kontrasty: Optiray 350, Omnipaque i Visipaque. Parametry fizykochemiczne stosowanych preparatów przedstawiono w tabeli 7. Szczegółowej analizie poddano rodzaj i objętość zastosowanego SK, a także dawkę promieniowania której zostali poddani pacjenci.

Tabela 7. Porównanie zastosowanych kontrastów radiologicznych pod względem cech fizykochemicznych.

WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE 1ml PRODUKTU	OPTIRAY 350	OMNIPAQUE	VISIPAQUE
SUBSTANCJA CZYNNNA	JOWERSOL	JOHEKSOL	JODIKSANOL
ZAWARTOŚĆ JODU W 1ml (mg)	350	240	270
ROZPUSZCZALNOŚĆ W WODZIE	TAK	TAK	TAK
OSMOLARNOŚĆ (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	780	510	290
LEPKOŚĆ W TEMPERATURZE 20-25°C (mPa x s)	14,3	5,6	11,3
LEPKOŚĆ W TEMPERATURZE 37°C (mPa x s)	9,0	3,3	5,8
KONTRAST NIEJONOWY	TAK	TAK	TAK
STRUKTURA ZWIĄZKU	MONOMER	MONOMER	DIMER

## 5.9 CHOROBY WIKŁAJĄCE PRZEBIEG HOSPITALIZACJI

Z uwagi na udowodniony ujemny wpływ na prawidłową funkcję nerek, oceniano zawarte w dokumentacji medycznej informacje o występowaniu infekcji oraz arytmii w badanej populacji. Uwzględniono zakażenia bakteryjne górnych dróg oddechowych (w tym ostre zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc) oraz zakażenia dróg moczowych wymagające włączenia antybiotykoterapii tak doustnej jak i parenteralnej. Wśród arytmii oceniano napadowe migotanie przedsionków oraz arytmie komorowe pod postacią częstoskurczu komorowego lub migotania komór. Innym analizowanym niepożądanym zdarzeniem, wynikającym z podania radiologicznych środków kontrastowych jest ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem, które rozpoznawano na podstawie następujących kryteriów:

- wzrost SCr o 0,3 mg/dl (26,5 umol/l) w ciągu 48 godzin po zastosowaniu SK i/lub
- 1,5-krotny wzrost SCr od jej wartości wyjściowej w ciągu 7 dni od infuzji SK.

## 5.10 ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując program STATISTICA w wersji 8, firmy StatSoft.

Normalność rozkładu cech ilościowych oceniono testem Shapiro – Wilka. Wyniki cech o rozkładzie różnym od normalnego charakteryzowane były przez podanie mediany, wartości maksymalnej oraz minimalnej.

Do porównania różnic między dwiema grupami cech o rozkładzie różnym od normalnego stosowano nieparametryczny test Manna-Whitney'a, a gdy grup było więcej niż dwie test Kruskala-Wallis.

Aby ocenić prawdopodobieństwo różnic pomiędzy grupami w przypadku analizy wariancji i jej nieparametrycznego odpowiednika przeprowadzono analizy post-hoc stosując odpowiednio test Scheffégo i test porównań wielokrotnych.

Aby określić zależności między dwiema cechami, których wartości mierzone były w skali ilorazowej, lub w skali porządkowej oceniano współczynnik korelacji rang Spearmana.

Zależności między dychotomicznymi cechami jakościowymi weryfikowano w zależności od liczebności porównywanych grup przy użyciu testów: chi-kwadrat, oraz testu Fishera.

Analiza wieloczynnikowa była przeprowadzona z zastosowaniem metody drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych oraz regresji wielorakiej.

Za istotne statystycznie uznawano różnice, przy poziomie prawdopodobieństwa mniejszym lub równym 0,05.

## 6. WYNIKI

### 6.1 OCENA BADANEJ POPULACJI POD WZGLĘDEM ISTOTNYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH ORAZ ANTROPOMETRYCZNYCH W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI

Wykazano większą częstość występowania NSTEMI u kobiet, natomiast odsetek kobiet i mężczyzn ze STEMI oraz API był porównywalny. Częściej z powodu nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy leczone były kobiety, a w populacji z hipertrójglicydemią oraz wśród palących papierosy tak w przeszłości jak i aktualnie przeważali mężczyźni. Populacja kobiet i mężczyzn nie różniła się znamienne pod względem częstości rozpoznanej przed przyjęciem niewydolności serca, a także przebytych interwencji wieńcowych tak pod postacią PCI jak i CABG. Nie obserwowano istotnej różnicy w występowaniu migotania przedsionków przy przyjęciu w zależności od płci (tabela 8).

Tabela 8. Charakterystyka badanej populacji względem występowania chorób (rozpoznanie główne, współistniejące oraz powikłania) z uwzględnieniem płci.

<b>ANALIZOWANA CECHA</b>	<b>MĘŻCZYŹNI [%]</b>	<b>KOBIETY [%]</b>	<b>P</b>
STEMI	22,98	18,69	0,11
NSTEMI	38,60	46,21	0,019*
UA	38,63	36,27	0,46
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	65,99	75,51	0,0017*
NIWYDOLNOŚĆ SERCA	28,49	33,08	0,13
CUKRZYCA T2	26,65	33,59	0,021*
NIKOTYNIZM aktywny	37,20	25,07	<0,001*
NIKOTYNIZM w przeszłości	11,40	5,67	<0,001*
HIPERCHOLESTEROLEMIA	38,98	38,66	0,92
HIPERTRÓJGLICERYDEMIA	32,01	22,88	0,002*
STAN PO PTCA	32,35	30,05	0,45
STAN PO CABG	7,35	5,30	0,20

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	8,46	11,62	0,11
------------------------	------	-------	------

\*  $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

Legenda: STEMI- zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI- zawał serca bez uniesienia odcinka ST, UA- dusznica bolesna niestabilna, PTCA- zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej, CABG - operacja pomostowania naczyń wieńcowych

Pośród cech antropometrycznych obie grupy badane różniły się istotnie pod względem masy ciała, wzrostu oraz powierzchni ciała. Wartości te były wyższe u mężczyzn. Natomiast BMI (wskaźnik występowania otyłości) był porównywalny. BMI ponad 30 kg/m<sup>2</sup> obserwowano u 93 kobiet (23,48%), oraz u 142 (26,10%) mężczyzn. Kobiety w analizowanej populacji były starsze. Cechy antropometryczne z uwzględnieniem płci badanej populacji przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wybrane cechy antropometryczne w badanej populacji - porównanie względem płci.

OCENIANA CECHA	MĘŻCZYŹNI			KOBIECY			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
WIEK (lata)	64,00	32,00	96,00	72,00	41,00	96,00	0,00000*
MASA CIAŁA (kg)	82,00	43,00	155,00	70,00	42,00	130,00	0,00000*
WZROST (cm)	175,00	144,00	196,00	162,00	145,00	182,00	0,00000*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,86	14,88	46,79	26,79	16,65	50,78	0,13844
BSA (m <sup>2</sup> )	1,98	1,33	2,67	1,75	1,33	2,25	0,00000*

\*  $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

Legenda: BMI- wskaźnik masy ciała, BSA - powierzchnia ciała

## 6.2 WYBRANE BADANIA LABORATORYJNE W ANALIZOWANEJ POPULACJI

Po porównaniu najważniejszych wyników badań laboratoryjnych z uwzględnieniem płci zauważono, że wartości kreatyniny, a także oszacowanej filtracji kłębuszkowej wyliczone na podstawie wszystkich trzech wzorów matematycznych w surowicy krwi u mężczyzn są istotnie statystycznie wyższe niż u kobiet. Powyższa różnica utrzymywała się tak przed jak i po zabiegu z podaniem środka kontrastowego. Nie odnotowano znamiennej różnicy w poziomie troponiny ani CRP, a jedynie w poziomie hemoglobiny, NT-proBNP oraz w wartości



hematokrytu. Wśród mężczyzn obserwowano istotnie wyższe wartości hematokrytu i hemoglobiny oraz niższe NT-proBNP. Porównanie parametrów laboratoryjnych u kobiet i mężczyzn ujęto w tabeli 10.

Tabela 10. Analiza ocenianych wyników badań laboratoryjnych z uwzględnieniem wartości mediany, minimum oraz maksimum w zależności od płci.

ANALIZOWANE PARAMETRY	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
Kreatynina 1 (mg/dl)	1,00	0,50	3,20	0,90	0,40	2,80	0,00000*
CG 1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	72,61	20,43	187,32	63,09	13,82	163,25	0,00000*
MDRD 1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	93,94	24,82	218,88	65,42	16,83	178,15	0,00000*
CKD EPI 1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	76,35	18,60	118,62	63,88	14,17	120,22	0,00000*
Kreatynina 2 (mg/dl)	1,00	0,50	3,60	0,90	0,30	3,10	0,00000*
CG 2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,71	7,55	185,42	64,93	4,46	206,63	0,000106*
MDRD 2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	93,94	7,64	225,45	68,35	3,54	238,05	0,00000*
CKD EPI 2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	77,54	5,52	125,47	68,53	2,92	121,00	0,000006*
Kreatynina 3 (mg/dl)	1,10	0,50	11,10	0,90	0,40	12,00	0,000001*
CG 3 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	70,78	6,80	171,23	57,97	4,21	174,24	0,000002*
MDRD 3 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	91,12	6,10	216,69	63,64	3,22	164,08	0,00000*
CKD EPI 3 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	73,61	4,44	129,35	69,97	2,64	116,07	0,00000*
Troponina T 1 (ng/ml)	0,20	0,0017	30,76	0,10	0,0018	42,20	0,12886
Troponina I 1 (ng/ml)	0,10	0,0010	339,0	0,20	0,0010	74,00	0,21706
Hematokryt 1 (%)	42,60	25,20	52,40	39,60	22,10	55,40	0,00000*
Hemoglobina1 (mmol/l)	8,80	3,32	11,00	8,10	4,10	10,90	0,00000*

NT- proBNP 1 (pg/ml)	496,00	2,00	36000,0	860,00	13,00	35125,0	0,00009*
CRP (mg/l)	4,00	0,10	297,00	4,10	0,10	219,00	0,89816

\* $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

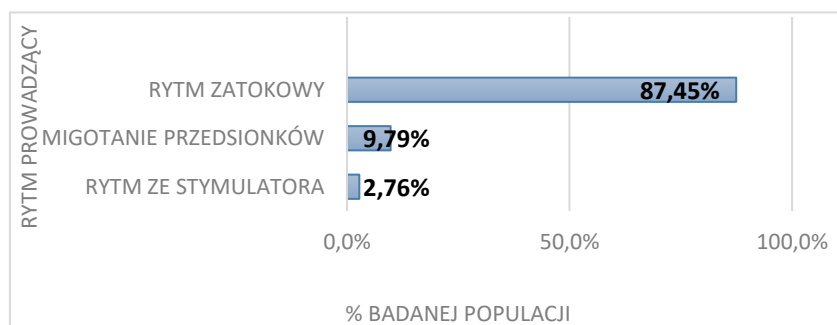
Legenda: 1-badania wykonane przed koronarografią, 2-badania wykonane w ciągu pierwszych 48 godzin od koronarografii, 3- badania wykonane pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po koronarografii, NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, CRP- białko C reaktywne, CG – wzór Cockcrofta -Gaulta

### 6.3 ANALIZA WYBRANYCH PARAMETRÓW ELEKTROKARDIOGRAFICZNYCH W BADANEJ POPULACJI

Przy przyjęciu u wszystkich pacjentów oceniono rytm prowadzący. Najczęściej, bo w 87,45% był to rytm zatokowy. Rzadziej rozpoznawano migotanie przedsionków - 92 osoby. Rytm ze stymulatora obserwowano zaledwie u 26 chorych. Analizę ilościową badanej populacji z podziałem na rytm przy przyjęciu przedstawiono w tabeli 11, natomiast ich rozkład procentowy na rycinie 5.

Tabela 11. Analiza ilościowa badanej populacji pod względem występowania rytmu prowadzącego w EKG w chwili przyjęcia do szpitala.

RYTM PROWADZĄCY	LICZBA PACJENTÓW
RYTM ZATOKOWY	822
MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	92
RYTM ZE STYMULATORA	26



Rycina 5. Rozkład procentowy rytmu prowadzącego ocenianego przy przyjęciu w badanej populacji.

## 6.4 ANALIZA PARAMETRÓW ECHOKARDIOGRAFICZNYCH W BADANEJ POPULACJI

Wyniki pomiarów wybranych parametrów echokardiograficznych w badanej populacji przedstawiono w tabeli 12, natomiast ich podział z uwzględnieniem płci pacjentów w tabeli 13.

Tabela 12. Wybrane parametry echokardiograficzne oceniane w całej grupie badanej.

OCENIANA ZMIENNA	MEDIANA	MINIMUM	MAKSIMUM
LVEDd [mm]	51,00	30,00	80,00
LA [mm]	38,00	21,00	57,00
EF [%]	50,00	10,00	70,00

Legenda: LVEDd - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, LA - lewy przedsionek, EF- frakcja wyrzutowa

Wartości frakcji wyrzutowej, wielkości końcoworozkurczowej lewej komory oraz wymiar poprzeczny lewego przedsionka różniły się znacząco w zależności od płci (tabela 13). Obserwowano wyższe wartości EF u kobiet, natomiast wymiary lewych jam serca były istotnie statystycznie większe u mężczyzn.

Tabela 13. Porównanie wybranych parametrów echokardiograficznych u kobiet i mężczyzn.

OCENIANY PARAMETR	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY			P
	Mediana	Min	Max	Mediana	Min	Max	
EF	49,00	10,00	70,00	50,00	10,00	67,00	0,00252*
LVEDd	54,00	46,00	80,00	49,00	30,00	74,00	0,00000*
LA	39,00	28,00	57,00	36,00	21,00	55,00	0,00000*

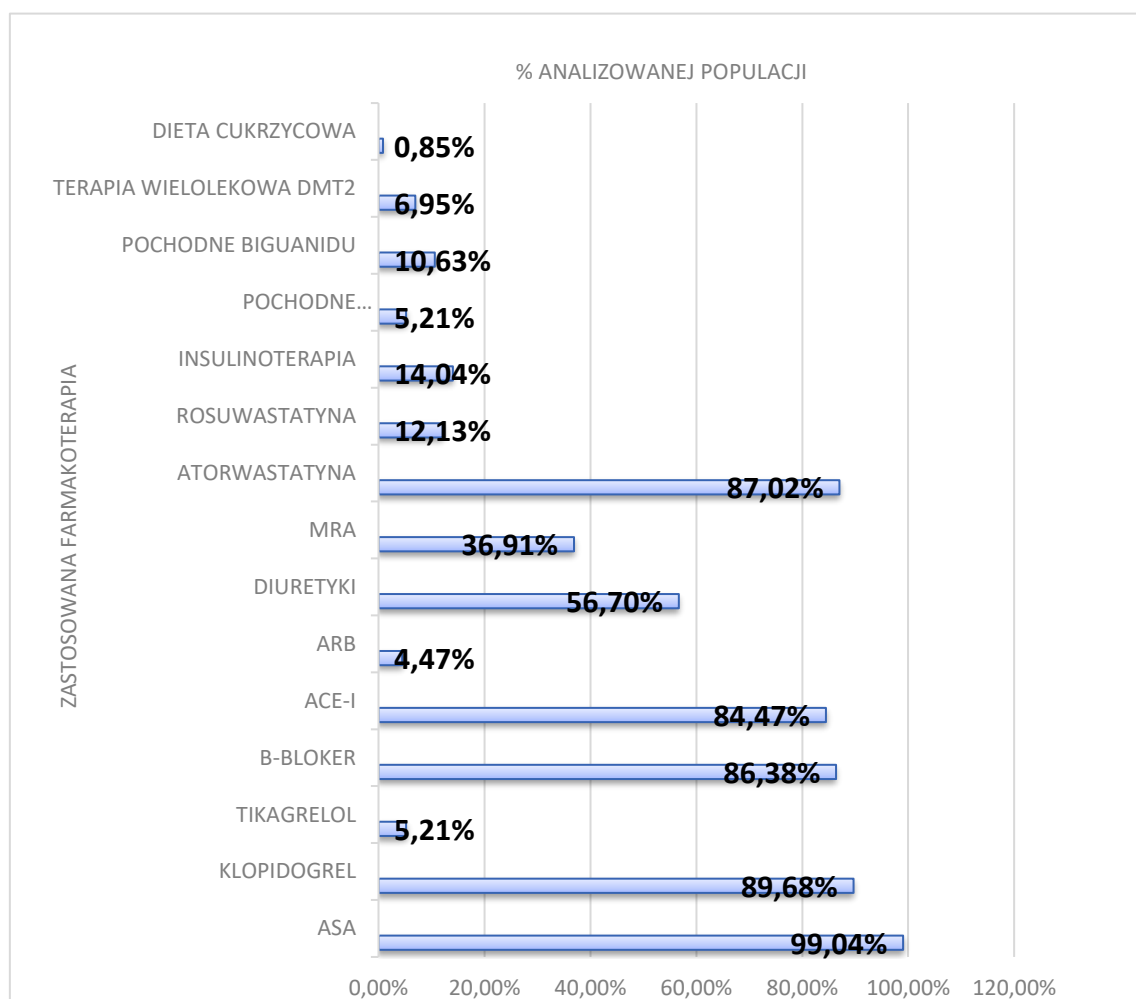
\* $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

Legenda: LVEDd - wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory, LA - lewy przedsionek, EF- frakcja wyrzutowa

## 6.5 ANALIZA ZASTOSOWANEJ FARMAKOTERAPII

W analizowanej populacji najczęściej włączano do leczenia: kwas acetylosalicylowy - lek otrzymywało 931 pacjentów, pochodne tienopirydyny - 843 pacjentów, oraz statyny - łącznie 932 chorych. Pacjenci, u których współwystępowała cukrzyca najczęściej w ostrej fazie zawału otrzymywali insulinę 14,04%, rzadziej pochodne biguanidu 6,95%, oraz

pochodne sulfonilomocznika 5,21%. Terapię złożoną z leków doustnych oraz insuliny stosowano łącznie u 6,95%. Graficzne ujęcie zastosowanej farmakoterapii w całej populacji przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Analiza farmakoterapii zastosowanej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

Legenda: DM t2- cukrzyca t2, MRA- antagoniści aldosteronu, ACE-I –inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB- antagoniści receptora angiotensyny II, ASA- kwas acetylosalicylowy

Grupy kobiet i mężczyzn nie różniły się istotnie pod względem zastosowanego leczenia. Jedynie wśród kobiet istotnie częściej zalecano przyjmowanie diuretyków (diuretyki pętlowe łącznie z lekami tiazydowymi). Porównanie podawanych leków u kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Porównanie zastosowanej farmakoterapii u kobiet i mężczyzn.

LEK	MĘŻCZYŹNI		KOBIECY		P
	[N]	[%]	[N]	[%]	
ASA	538	98,89	393	99,24	0,59
KLOPIDOGREL	487	89,52	356	89,90	0,85
TIKAGRELOL	36	6,62	13	3,28	0,23
B-BLOKERY	467	85,85	345	87,12	0,57
ACE-I	473	86,95	321	81,06	0,14
ARB	22	4,04	20	5,05	0,46
DIURETYKI	281	51,65	252	63,64	<0,001*
MRA	126	23,16	221	55,81	0,76
<b>STATYNY</b>					
	MĘŻCZYŹNI		KOBIECY		
	[N]	[%]	[N]	[%]	
ATORWASTATYNA 10MG	6	1,10	13	3,28	
ATORWASTATYNA 20MG	117	21,51	100	25,25	
ATORWASTATYNA 40MG	292	53,68	201	50,76	
ATORWASTATYNA 60MG	1	0,18	1	0,25	
ATORWASTATYNA 80MG	58	10,66	29	7,32	
ROZUWASTATYNA 5MG	2	0,37	4	1,01	
ROZUWASTATYNA 10MG	7	1,29	11	2,78	
ROZUWASTATYNA 20MG	36	6,62	18	4,55	
ROZUWASTATYNA 30MG	5	0,92	1	0,25	
ROZUWASTATYNA 40MG	16	2,94	14	3,54	
BRAK STATYNY	4	0,74	4	1,01	

\* $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

Legenda: ASA- kwas acetylosalicylowy, ACE-I –inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB- antagoniści receptora angiotensyny II, MRA- antagoniści aldosteronu

W badanej populacji atorwastatynę stosowano częściej niż rosuwastatynę (818 pacjentów vs 114). Tylko 8 pacjentów nie przyjmowało żadnego leku z tej grupy. Obserwowano tendencję do zalecania dużych dawek omawianych leków (za takie uważano atorwastatynę 40, 60 i

80mg oraz rosuvastatynę 20, 30 i 40mg). Analizę zastosowanych statyn z uwzględnieniem ich dawek w zależności od płci przedstawiono na rycinie 7.



Rycina 7. Zastosowanie rosuvastatyny i atorwastatyny oraz różnorodność ich dawek wśród kobiet i mężczyzn.

## 6.6 ANALIZA PRZEPROWADZONYCH PROCEDUR Z ZAKRESU KARDIOLOGII INTERWENCYJNEJ

Wśród 940 osób objętych badaniem tylko 188, czyli 20% badanej populacji nie miało opisanych w angiografii istotnych zwężeń. U 275 pacjentów (29,26%) zdiagnozowano rozsianą miażdżycę naczyń wieńcowych (zajęte ponad dwa naczynia). Szczegółową analizę zaawansowania zmian w tętnicach ujęto w tabeli 15.

Tabela 15. Zaawansowanie miażdżycy naczyń wieńcowych w badanej populacji.

<b>CHOROBA N-NACZYNIOWA</b>	<b>LICZBA PACJENTÓW</b>	<b>[%]</b>
0-NACZYŃ	188	20,00
1-NACZYNIĘ	278	29,57
2-NACZYNIA	199	21,17
CHOROBA WIELONACZYNIOWA	275	29,26

610 pacjentów (64,89%) wymagało wykonania zabiegu angioplastyki wieńcowej w tym 582 miało wszczepione stenty, a 28 angioplastykę balonową zwężonego naczynia. Samo badanie z podaniem SK przeprowadzono 330 razy (35,11%), z czego 75 pacjentów (7,98%) zakwalifikowanych zostało do operacyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca (CABG). Dane te przedstawiono w tabeli 16.

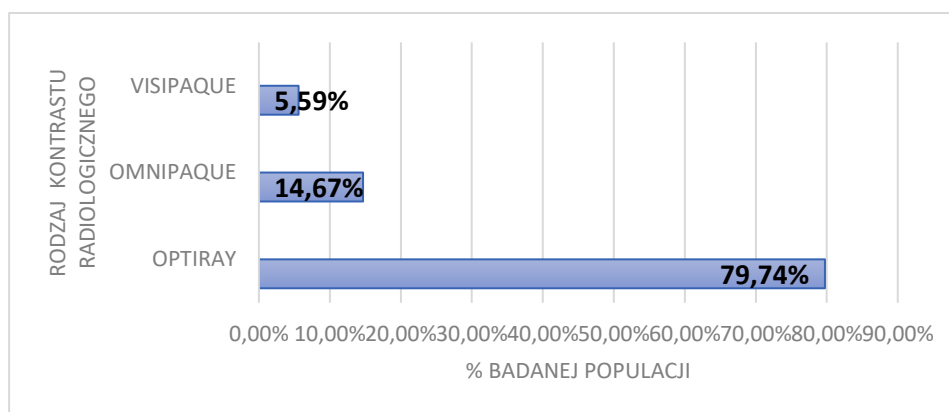
Tabela 16. Rozkład ilościowy oraz procentowy zastosowanych interwencji wewnątrznaczyńniczych.

<b>PROCEDURY LECZNICZE</b>	<b>PACJENCI PODDANI LECZENIU</b>	<b>[%]</b>
IMPLANTACJA 1 STENTU	409	43,51
IMPLANTACJA 2 STENTÓW	132	14,04
IMPLANTACJA 3 – STENÓW	33	3,51
IMPLANTACJA 4 STENTÓW	8	0,85
POBA	28	2,98

Legenda: POBA-- przeszłokórna angioplastyka balonowa

#### 6.6.1 ANALIZA ZASTOSOWANEGO KONTRASTU RADIOLOGICZNEGO ORAZ DAWKI ROMIENIOWANIA RENTGENOWSKIEGO W BADANEJ POPULACJI

Pacjentom podawano trzy różne radiologiczne środki kontrastowe. Najczęściej badania angiografii i/lub angioplastyki wieńcowej przeprowadzono z użyciem jowersolu (OPTIRAY) (79,74%). Znacznie rzadziej podawano joheksol (OMNIPAQUE) 14,67%. Najnowszy, a zarazem najbardziej neutralny dla nerek jodiksanol (VISIPAQUE) zastosowano tylko w 5,59% (rycina 8).



Rycina 8. Analiza częstości zastosowanego kontrastu radiologicznego.

Objętość stosowanych trzech radiologicznych środków kontrastowych podawanych dotętniczo w całej populacji przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Ocena objętości stosowanych środków kontrastowych w trakcie przeprowadzonych angiografii wieńcowych w całej populacji.

ŚRODEK KONTRASTOWY	MEDIANA	MINIMUM	MAKSIMUM
OPTIRAY (ml)	110,0000	30,0000	570,00
OMNIPAQUE (ml)	120,0000	50,00000	750,00
VISIPAQUE (ml)	110,0000	50,00000	250,00

Objętość kontrastu Visipaque, który był podawany najrzadziej nie różniła się istotnie w zależności od płci. Pozostałe dwa SK mężczyźni otrzymywali w większej objętości. Różnice te statystycznie istotne były jedynie dla jowersolu (Optiray) tabela 18.

Tabela 18. Porównanie liczby procedur inwazyjnych oraz zastosowanych radiologicznych środków kontrastowych z uwzględnieniem płci pacjentów.

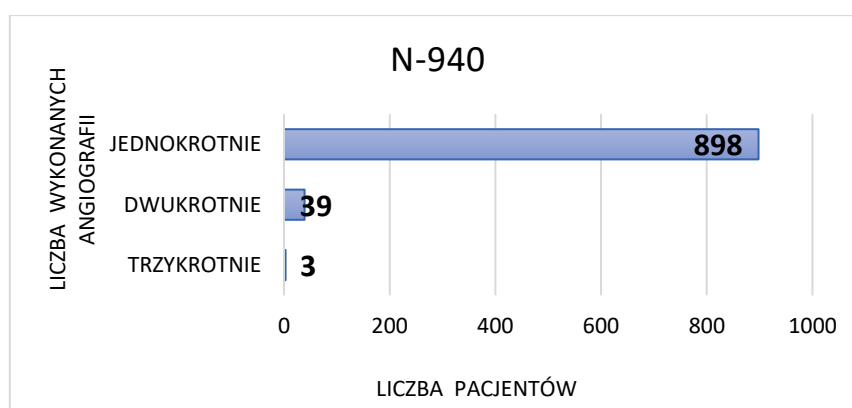
OCENIANIA ZMIENNA	MĘŻCZYŹNI			KOBIETY			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
Liczba koronarografii	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	2,00	0,69083
OPTIRAY (ml)	120,00	30,00	570,00	100,00	30,00	450,00	0,00431*
OMNIPAQUE (ml)	150,00	50,00	350,00	100,00	50,00	750,00	0,06458



VISIPAQUE (ml)	110,00	50,00	200,00	100,00	50,00	250,00	0,59879
----------------	--------	-------	--------	--------	-------	--------	---------

\* $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

Na rycinie 9 przedstawiono liczbę przeprowadzonych inwazyjnych procedur medycznych u jednego pacjenta. Pojedyncze badanie było wykonane u 898 pacjentów, dwa razy u 39, a zaledwie 3 pacjentów było poddanych procedurze inwazyjnej aż trzykrotnie w trakcie tej samej hospitalizacji, co stanowiło odpowiednio 95,53%, 4,15% oraz 0,32% populacji badanej.



Rycina 9. Ocena liczby przeprowadzonych procedur z zakresu kardiologii inwazyjnej u jednego pacjenta w trakcie analizowanej hospitalizacji.

Ocenie poddano również łączną dawkę pochłoniętego promieniowania rentgenowskiego. Dane te przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Analiza dawki promieniowania zastosowanej w trakcie badań inwazyjnych.

OCENIANA ZMIENNA	MEDIANA	MINIMUM	MAKSIMUM
DAWKA PROMIENIOWANIA [mGy]	484,00	20,00	5870,00

## 6.7 OCENA WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ W POPULACJI PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH Z POWODU OZW

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badanej populacji były infekcje (n=89). U 88 pacjentów (9,36%) rozpoznano ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem. U 84 chorych hospitalizacja powikłana była wystąpieniem arytmii, w tym u 41 pacjentów obserwowano

napad migotania przedsionków (4,36%), a u 43 osób tj. 4,57% komorowe zaburzenia rytmu serca (tabela 20).

Tabela 20. Choroby wnikające hospitalizację w badanej populacji.

JEDNOSTKA CHOROBY	LICZBA PACJENTÓW	[%]
CI-AKI	88	9,36
INFEKCJE	89	9,47
NAPADOWE MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	41	4,36
ARYTMIA KOMOROWA	43	4,57

Legenda: CI-AKI – ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

Częstość arytmii przedsionkowej była porównywalna wśród obu płci. Komorowe zaburzenia rytmu serca znamienne częściej wnikły hospitalizację mężczyzn niż kobiet 6,07% vs 2,53%. Natomiast infekcje znamienne częściej występowały wśród kobiet 5,21% vs 4,25%. Nie obserwowano istotnej różnicy w występowaniu CI-AKI w zależności od płci (tabela 21).

Tabela 21. Charakterystyka badanej populacji względem występowania powikłań z uwzględnieniem płci.

CECHA	KOBIETY [%]	MĘŻCZYŹNI [%]	P
MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW W TRAKCIE HOSPITALIZACJI	4,55	4,23	0,81
CI-AKI	9,09	9,74	0,75
ARYTMIA KOMOROWA	2,53	6,07	0,01*
INFEKCJE	5,21	4,25	0,009*

\* $P < 0,05$  test Chi-kwadrat

Legenda: CI-AKI – ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

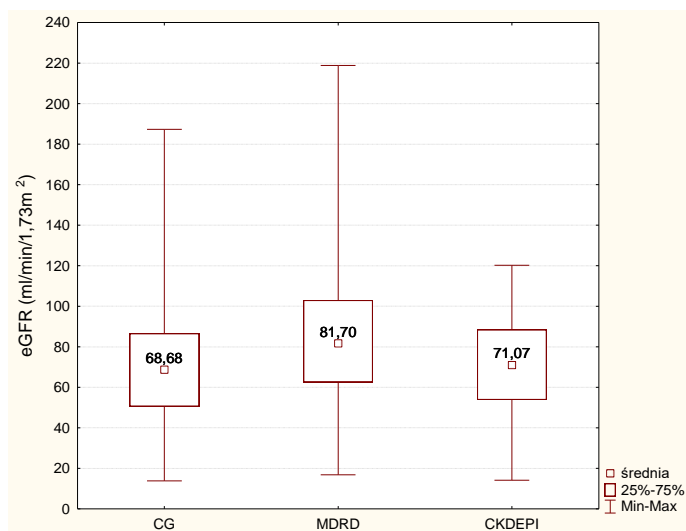
## 6.8 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO

W trakcie hospitalizacji trzykrotnie oceniono funkcję nerek. Po raz pierwszy krew do badania pobierano przed podaniem SK (okres 1). Kolejne próbki krwi poddawano analizie w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii (okres 2), a następnie w przedziale pomiędzy 48

godziną a 7 dobą po zabiegu inwazyjnym (okres 3). Za każdym razem filtrację kłębuszkową szacowano za pomocą trzech wzorów matematycznych: Cockcrofta- Gaulta, MDRD i CKD EPI.

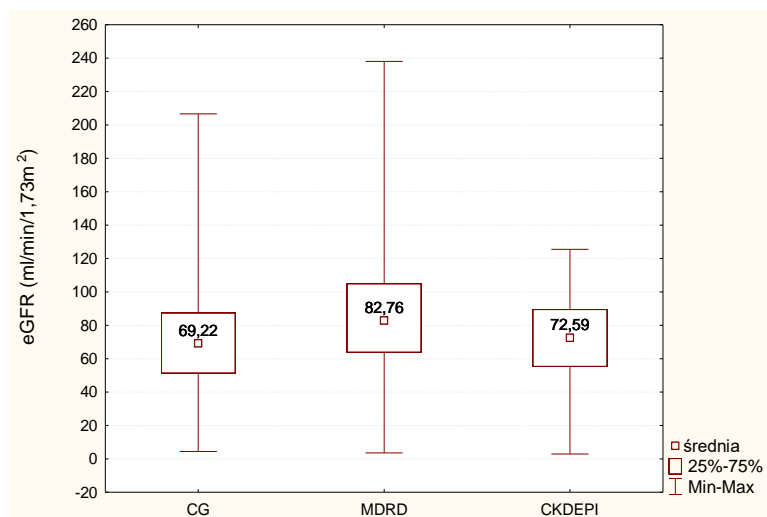
#### 6.8.1 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY eGFR W TRAKCIE CAŁEJ HOSPITALIZACJI W BADANEJ POPULACJI

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ( $p=1,00$ ) w ocenie wyjściowego eGFR wyliczanego za pomocą wzorów CG oraz CKD EPI. Jedynie wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej otrzymane w oparciu o wzór MDRD różniły się znamienne ( $p=0,00$ ), tak od uzyskanych przy użyciu równania CG jak i CKD EPI. Graficzne przedstawienie analizy porównawczej eGFR ocenianego przed podaniem radiologicznego środka kontrastowego, uzyskanego za pomocą trzech wzorów matematycznych przedstawiono na rycinie 10.

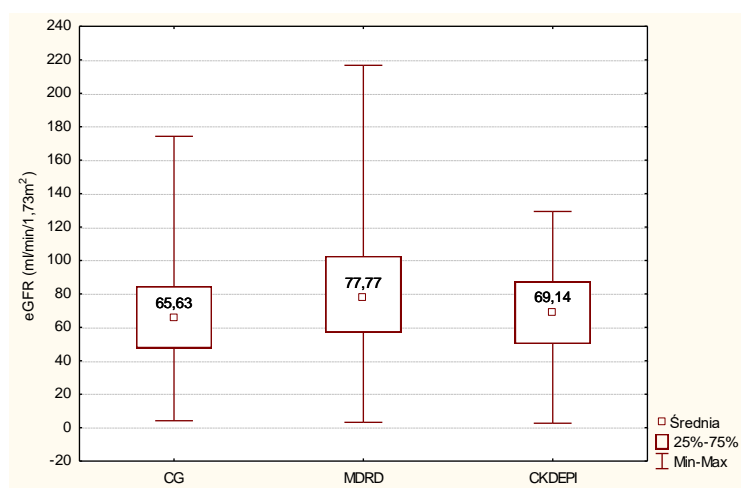


Rycina 10. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych w całej badanej populacji przed podaniem SK.

Podobne różnice obserwowano w kolejnych dniach hospitalizacji tj. w ciągu pierwszych 48 godzin oraz w przedziale czasowym pomiędzy 48 godziną a 7 dobą od zastosowania procedury inwazyjnej z dotętnicznym podaniem SK (ryciny 11 i 12). Podsumowując: we wszystkich przedziałach czasowych oszacowane wartości filtracji kłębuszkowej różniły się znamienne pomiędzy wartościami uzyskanymi na podstawie wzoru MDRD, a pozostałymi dwoma formułami ( $p=0,00$ ), natomiast wzory CG i CKD EPI w ocenie eGFR były do siebie zbliżone ( $p=1,00$ ).



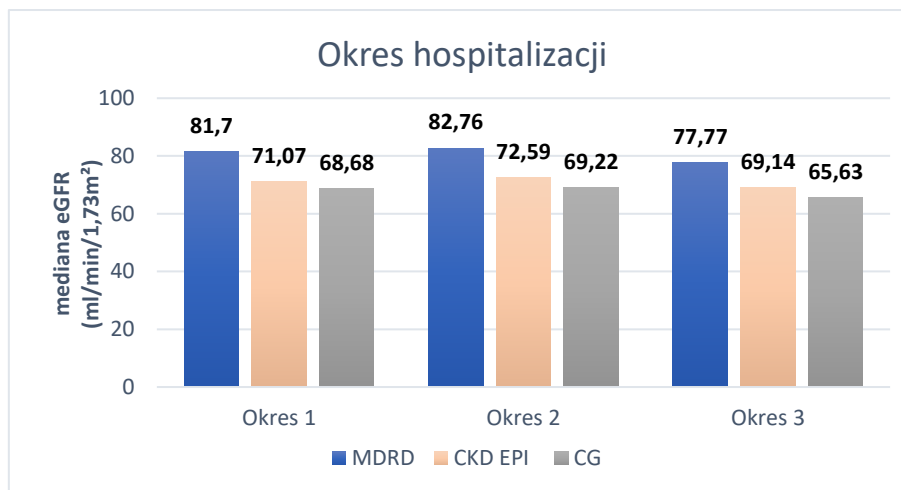
Rycina 11. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych w całej badanej populacji w pierwszych 48 godzinach po zabiegu.



Rycina 12. Wartości eGFR w całej badanej populacji w okresie między 48 godziną a 7 dobą po zabiegu.

#### 6.8.1.1 ZMIENNOŚĆ MEDIAN eGFR UZYSKANYCH ZA POMOCĄ WZORÓW: MDRD, CKD EPI ORAZ COCKCROFTA-GAULTA W TRAKCIE CAŁEJ HOSPITALIZACJI - ANALIZA PORÓWNAWCZA BADANEJ POPULACJI

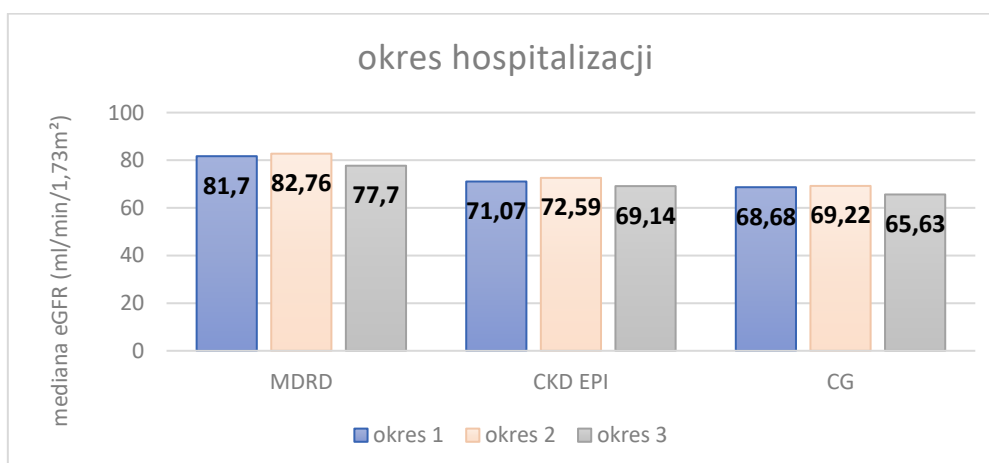
W trakcie całej hospitalizacji najwyższe wartości median eGFR uzyskiwano za pomocą wzoru MDRD: wynosiły one odpowiednio 81,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 82,76 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oraz 77,77 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Różnice w wartości filtracji kłębuskowej wyliczonej za pomocą wzoru MDRD, a uzyskanymi z zastosowaniem pozostałych formuł były istotne statystycznie ( $p=0,00$ ). Natomiast mediany wzorów CG i CKD EPI nie różniły się istotnie między sobą (rycina 13).



Rycina 13. Analiza zmienności median eGFR w zależności od zastosowanego do obliczeń wzoru matematycznego w trakcie całej hospitalizacji.

Legenda: okres -1: eGFR przed podaniem środka kontrastowego, okres-2: eGFR w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii, okres-3: eGFR pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po podaniu środka kontrastowego

Porównanie wartości median eGFR w całej badanej populacji nie uwidoczniło istotnych różnic pomiędzy eGFR oszacowanym na podstawie analizowanych wzorów w trzech ocenianych okresach, a jedynie tendencję do utrzymywania się ich najwyższych wartości w drugim okresie badania. Wynosiły one dla wzoru MDRD - 82,76 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dla CKD EPI - 72,59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a dla równania CG - 69,22 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Tendencję do najniższych wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej obserwowano w trzecim okresie badania tj. pomiędzy 48 godziną a 7 dobą hospitalizacji, również dla trzech analizowanych wzorów (rycynina 14). Zmiany te nie były istotne statystycznie.

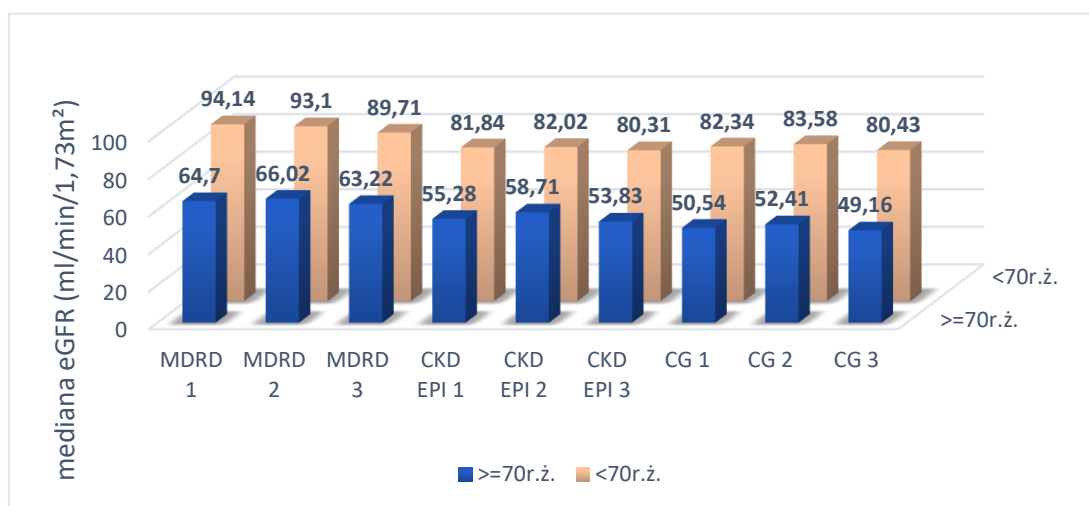


Rycina 14. Analiza zmienności median eGFR wyliczonych według analizowanych wzorów w zależności od okresu hospitalizacji.

Legenda: okres -1: eGFR przed podaniem środka kontrastowego, okres-2: eGFR w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii, okres-3: eGFR pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po podaniu środka kontrastowego

### 6.8.1.2 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO Z UWZGLĘDNIENIEM WIEKU BADANEJ POPULACJI

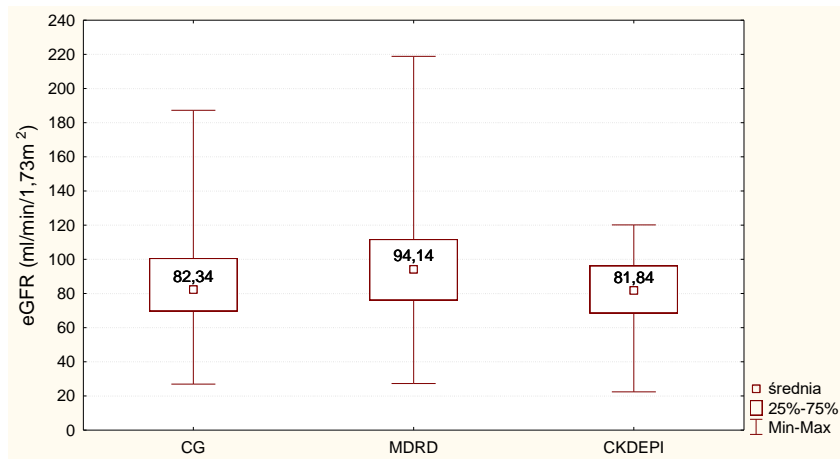
Wykazano, że mediany eGFR uzyskane na podstawie trzech wzorów były wyższe u pacjentów < 70 roku życia, niż ≥70 roku życia, a stwierdzone różnice były wysoce istotne statystycznie (p=0,00) (rycina 15).



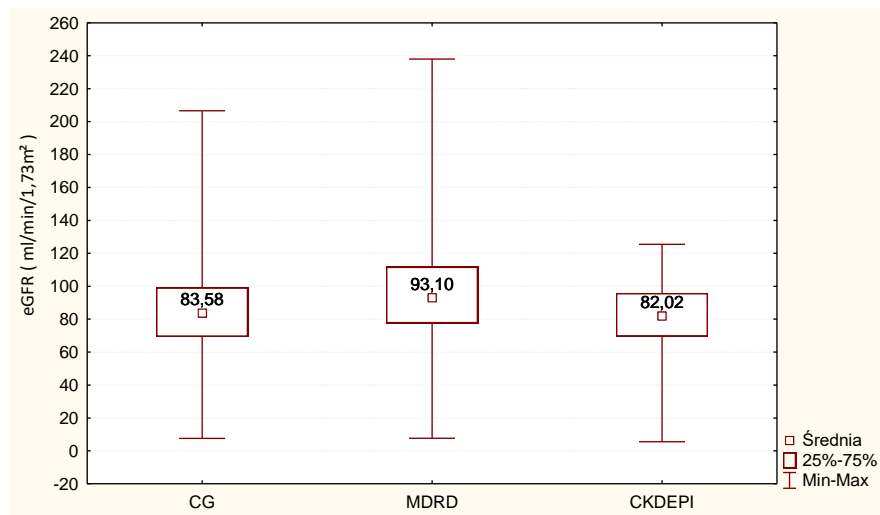
Rycina15. Zależność wartości eGFR od wieku badanej populacji.

### 6.8.1.3 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W POPULACJI PACJENTÓW PONIŻEJ 70 ROKU ŻYCIA.

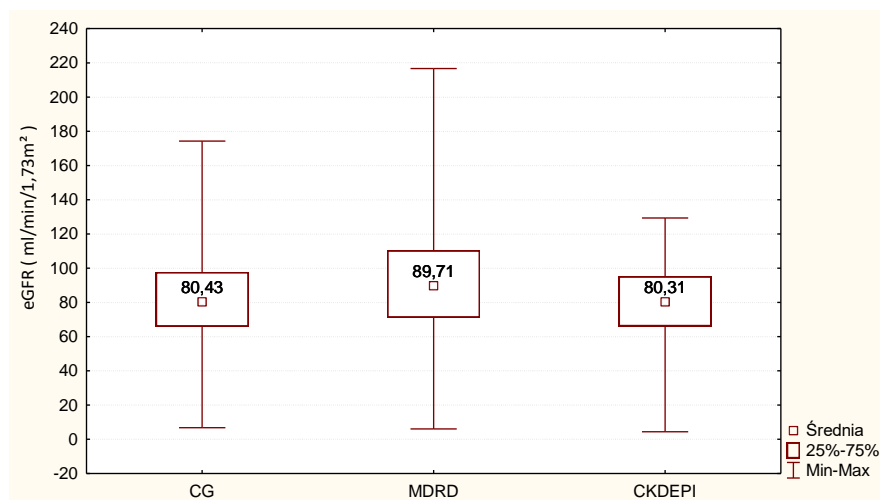
U młodszych pacjentów podobnie jak w całej badanej populacji wykazano znamiennej różnicę wartości filtracji kłębuszkowej uzyskanej za pomocą wzoru MDRD w porównaniu z tymi wyliczonymi poprzez równania CKD EPI i CG (p=0,00). Filtracja kłębuszkowa oszacowana przy użyciu równań CKD EPI oraz CG nie różniła się istotnie (p= 0,139). Tendencja ta utrzymywała się w ciągu całej hospitalizacji (ryciny: 16, 17 oraz 18).



Rycina 16. Wartości eGFR u pacjentów <70 roku życia przed podaniem SK.



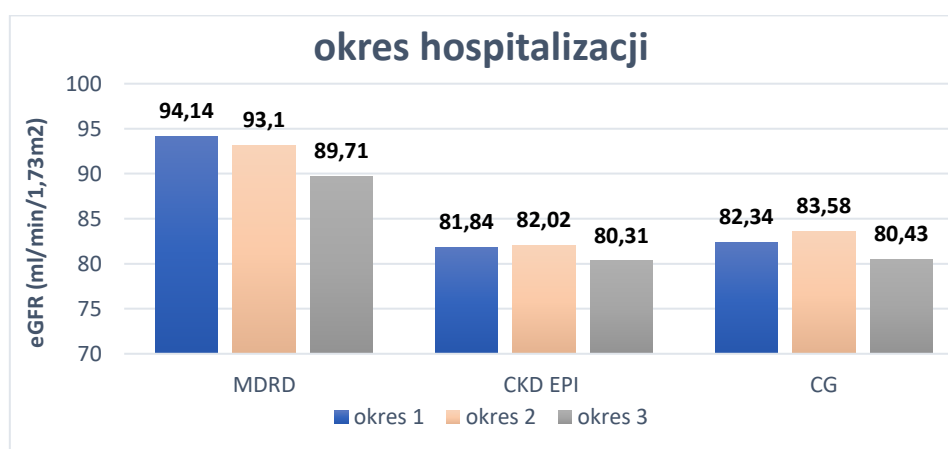
Rycina 17. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych u pacjentów <70 roku życia w ciągu pierwszych 48h od podania SK.



Rycina 18. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych u pacjentów <70 roku życia w przedziale 48h - 7 dni od podania SK.

#### 6.8.1.3.1 ZMIENNOŚĆ MEDIAN eGFR U PACJENTÓW PONIŻEJ 70 ROKU ŻYCIA W TRAKCIE CAŁEJ HOSPITALIZACJI

Wśród młodszych pacjentów najwyższe wartości median eGFR uzyskano również za pomocą wzoru MDRD - zależność istotna statystycznie ( $p=0,00$ ). Pomędzy pozostałymi równaniami nie wykazano znamienych różnic. Powyższe zależności utrzymywały się w ciągu całej hospitalizacji. Mediana filtracji kłębuszkowej oszacowana na podstawie wzoru MDRD była najwyższa przed wykonaniem angiografii wieńcowej i zmniejszała się w kolejnych dobach hospitalizacji wynosząc odpowiednio: 94,14 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 93,10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, by ostatecznie w trzecim przedziale czasowym osiągnąć wartość 89,71 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Inną zależność obserwowano porównując mediany eGFR uzyskane na podstawie wzorów: CKD EPI oraz CG. W obu grupach podobnie jak w całej populacji najwyższą wartość osiągnięto w ciągu pierwszych 48 godzin od podania SK, a najniższą w trzecim okresie badania. Powyższe zależności nie były istotne statystycznie, przedstawiono je na rycinie 19.



Rycina 19. Wartości median eGFR wyliczone według wzorów MDRD, CKD EPI oraz wzoru Cockcrofta – Gaulta u pacjentów w wieku poniżej 70 r.ż. w trakcie całej hospitalizacji.

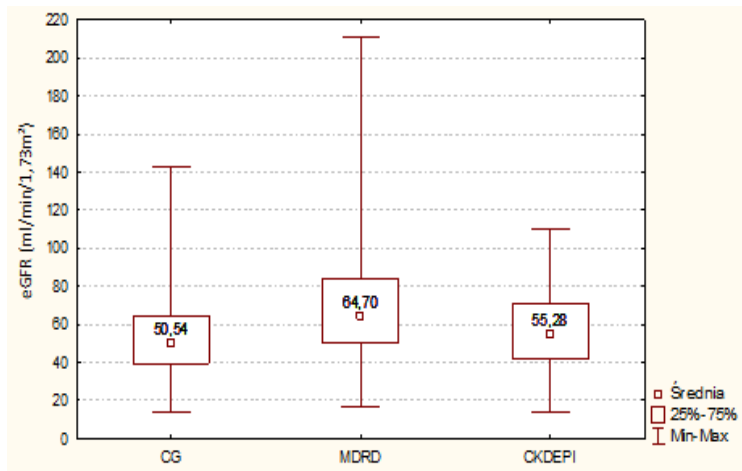
Legenda: okres -1: eGFR przed podaniem środka kontrastowego, okres-2: eGFR w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii, okres-3: eGFR pomiędzy 48h a 7 dobą po podaniu środka kontrastowego

#### 6.8.1.4 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY eGFR W POPULACJI PACJENTÓW $\geq 70$ ROKU ŻYCIA

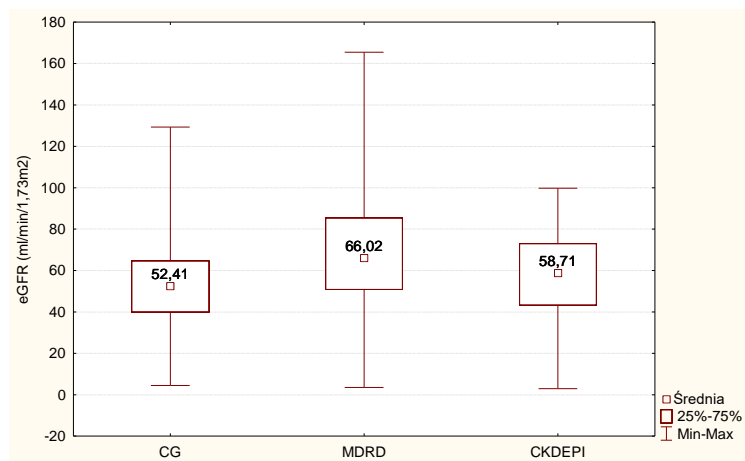
Wśród starszych pacjentów najwyższe wartości eGFR oszacowano trzykrotnie za pomocą wzoru MDRD ( $p=0,00$ ), natomiast najniższe również we wszystkich analizowanych przedziałach czasowych otrzymano stosując wzór Cockcrofta -Gaulta – zależność istotna



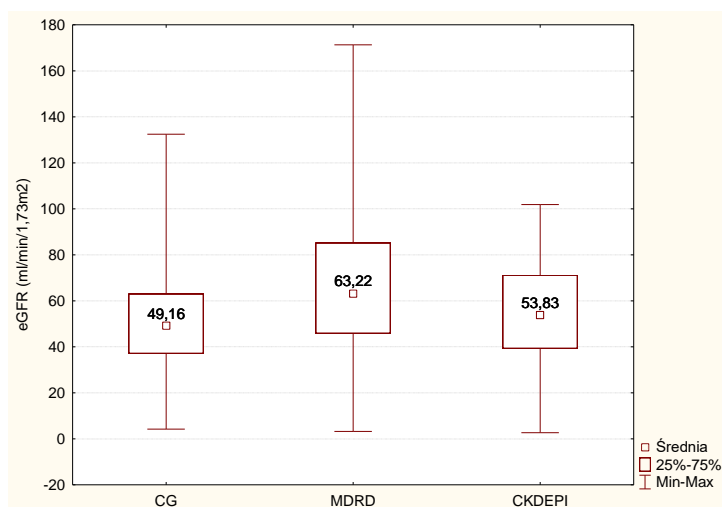
statystycznie ( $p=0,00$ ). Wartości szacowanej filtracji kłębuskowej w populacji pacjentów powyżej 70 roku życia w ciągu całej hospitalizacji ujęto na rycinach 20, 21 i 22.



Rycina 20. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych u pacjentów  $\geq 70$  roku życia przed podaniem SK.



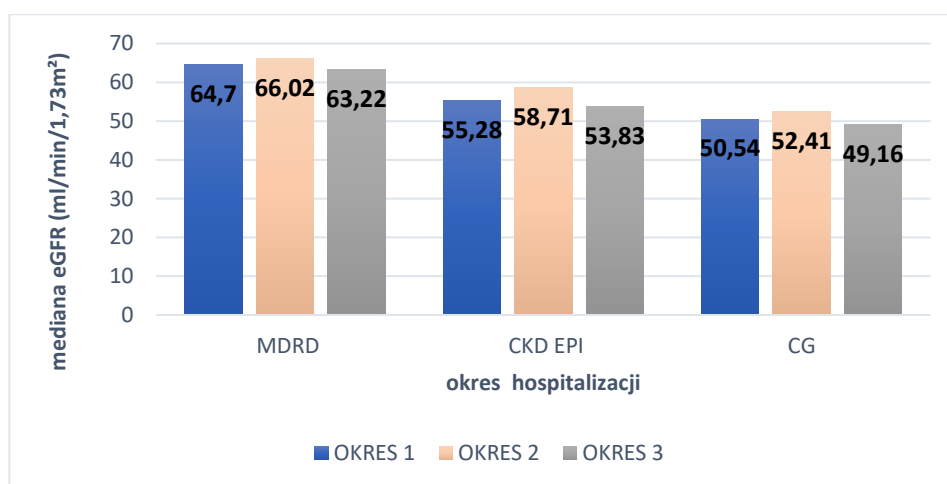
Rycina 21. Wartości eGFR u pacjentów  $\geq 70$  roku życia w ciągu pierwszych 48 h od wykonania angiografii wieńcowej.



Rycina 22. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych u pacjentów  $\geq 70$  r.ż. w przedziale 48 h - 7 dni od podania SK.

#### 6.8.1.4.1 ZMIENNOŚĆ MEDIAN e GFR WŚRÓD PACJENTÓW $\geq 70$ ROKU ŻYCIA W TRAKCIE CAŁEJ HOSPITALIZACJI

W tej grupie pacjentów najwyższe wartości filtracji kłębuszkowej uzyskiwano trzykrotnie za pomocą wzoru MDRD, a najniższe stosując formułę Cockcrofta – Gaulta. Najwyższe wartości median eGFR odnotowano w ciągu 48 godzin od podania SK, a najniższe w okresie późniejszym – brak istotności statystycznej. Podobne zmiany obserwowano dla wszystkich analizowanych wzorów. Rozkład median eGFR przedstawiono na rycinie 23.

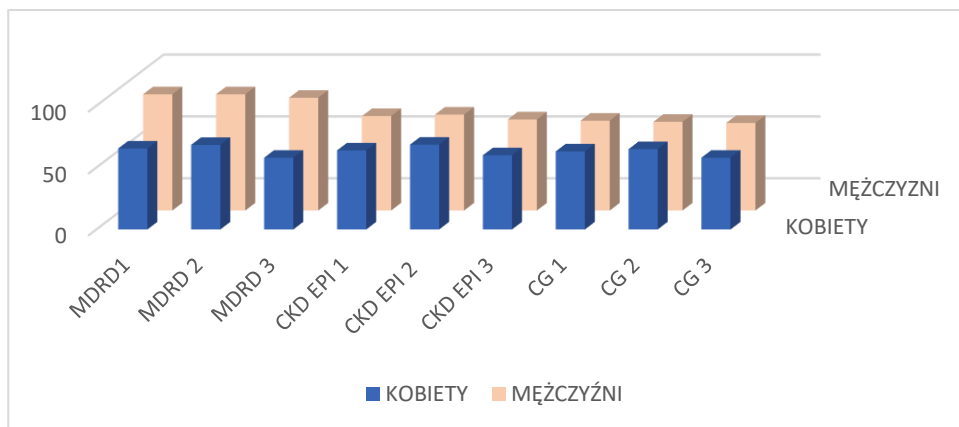


Rycina 23. Wartości median eGFR wyliczone według wzorów MDRD, CKD EPI oraz wzoru Cockcrofta – Gaulta u pacjentów w wieku  $\geq 70$  r.ż. w trakcie całej hospitalizacji.

Legenda: okres -1: eGFR przed podaniem środka kontrastowego, okres-2: eGFR w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii, okres-3: eGFR w okresie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po podaniu środka kontrastowego

#### 6.8.2 WPŁYW PŁCI NA WARTOŚĆ eGFR

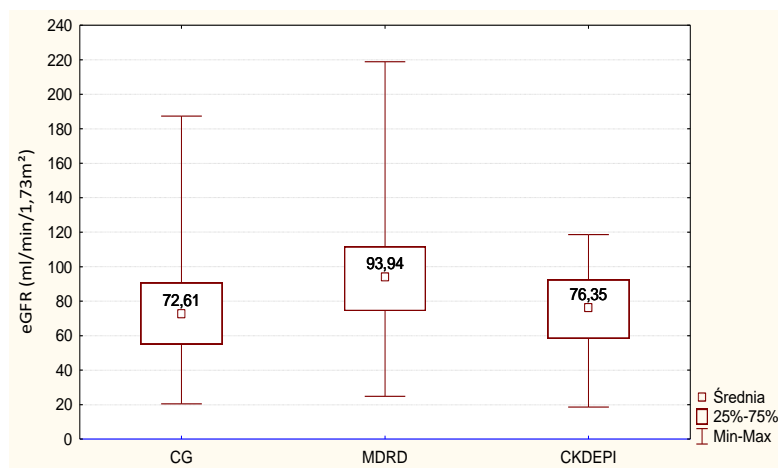
Grupy kobiet i mężczyzn różniły się znamienne wartościami filtracji kłębuszkowej. W grupie mężczyzn mediany eGFR były wyższe w trakcie całej hospitalizacji, niezależnie od użytego do obliczeń wzoru (rycina 24).



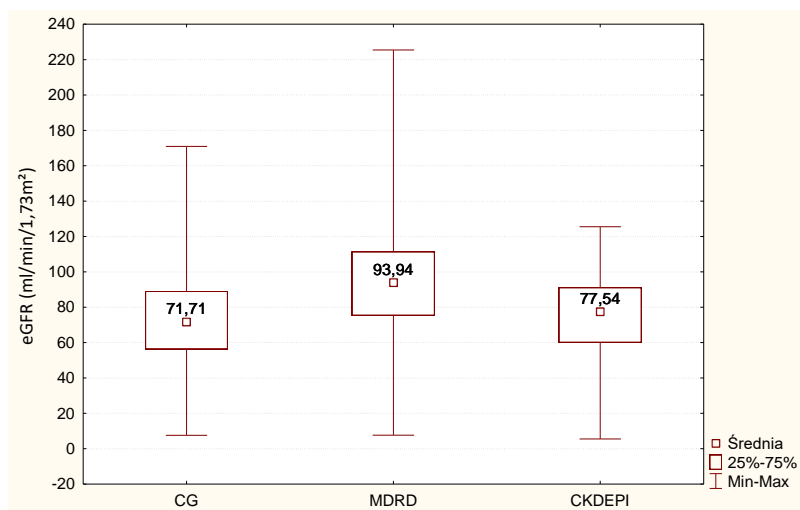
Rycina 24. Wpływ płci na wartości median eGFR.

### 6.8.2.1 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO WŚRÓD MĘŻCZYŹN

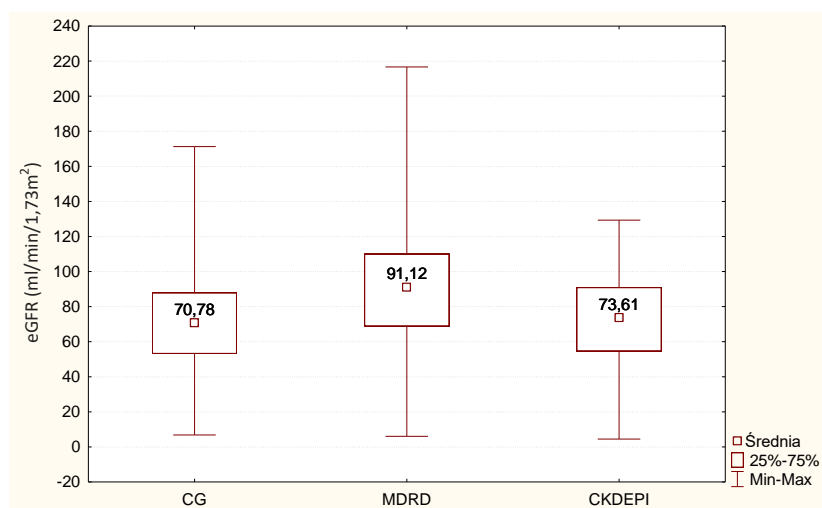
W grupie mężczyzn wartości eGFR otrzymane w oparciu o wzór MDRD różniły się statystycznie (p=0,000) od uzyskanych przy użyciu pozostałych dwóch równań. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy (p=1,0) pomiędzy wzorem CG, a CKD EPI. Wartości te ukazano na rycinach 25, 26 i 27.



Rycina 25. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych u mężczyzn przed podaniem SK.



Rycina 26. Wartości eGFR u mężczyzn w ciągu 48h od wykonania angiografii wieńcowej w zależności od zastosowanego wzoru matematycznego.

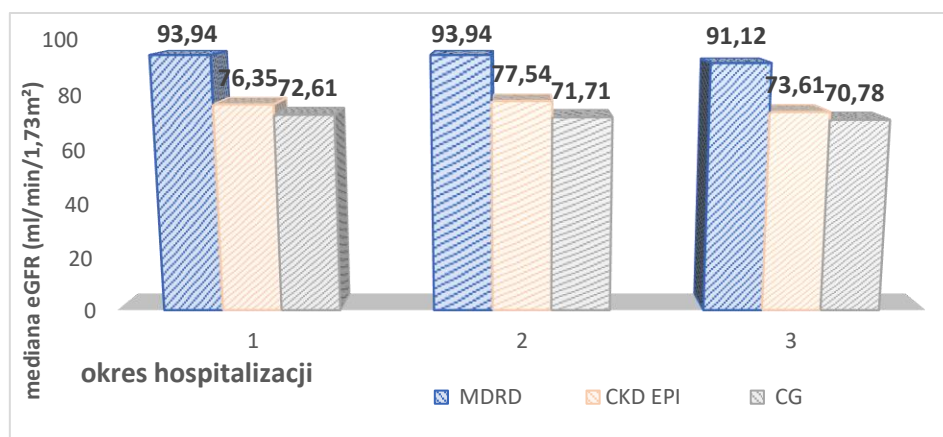


Rycina 27. Wartości eGFR u mężczyzn w okresie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po zabiegu z zastosowaniem SK uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych.

#### 6.8.2.1.1 ZMIENNOŚĆ MEDIAN eGFR OSZACOWANYCH NA PODSTAWIE TRZECH WZORÓW MATEMATYCZNYCH W GRUPIE MĘŻCZYŹN W CZASIE HOSPITALIZACJI

Najwyższe wartości filtracji kłębuszkowej uzyskano na podstawie wzoru MDRD. Natomiast wartości median eGFR uzyskanych za pomocą wzorów CG i CKD EPI ponownie nie różniły się istotnie między sobą. Podobną zależność obserwowano w ciągu całej hospitalizacji. Mediany filtracji kłębuszkowej wyliczone na podstawie wzoru MDRD były jednakowe przed podaniem SK oraz w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii wieńcowej i wynosiły 93,94 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Po tym przedziale czasowym mediana eGFR spadła

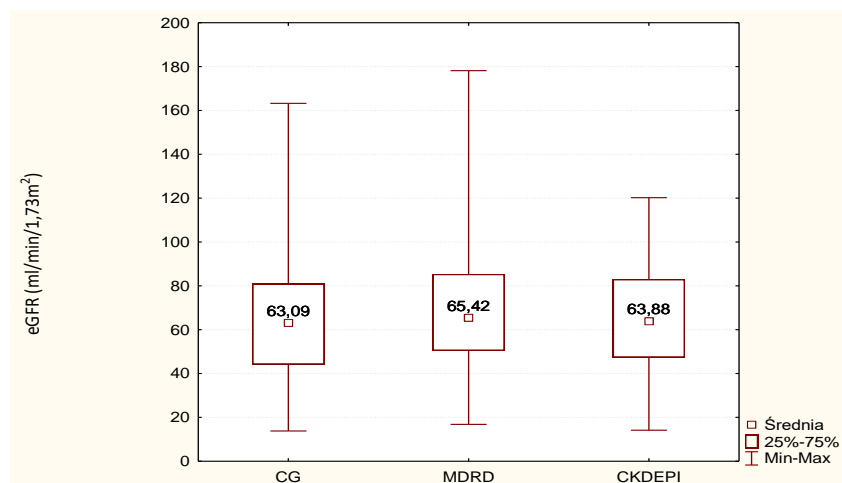
niewiele, bo zaledwie do 91,12ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Wartości median filtracji kłębuszkowej uzyskanej na podstawie 3 wzorów w grupie mężczyzn ukazano na rycinie 28.



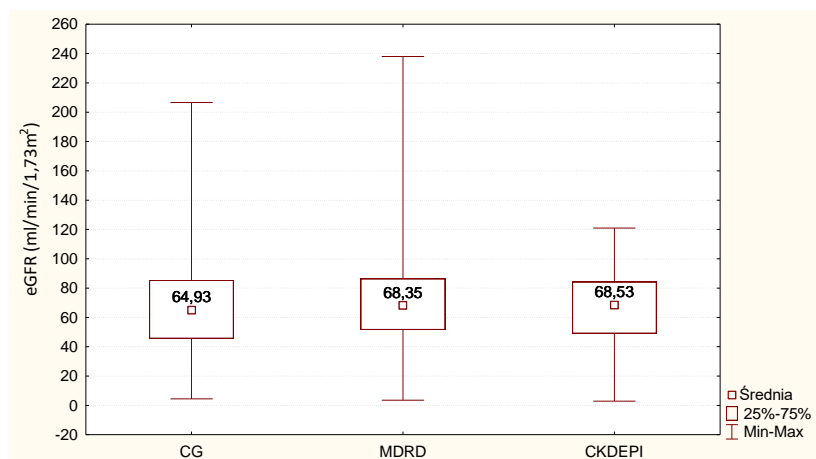
Rycina 28. Rozkład median eGFR w populacji mężczyzn w zależności od zastosowanego wzoru matematycznego w trakcie hospitalizacji.

#### 6.8.2.2 PORÓWNANIE SZACUNKOWYCH METOD OCENY PRZESĄCZANIA KŁĘBUSZKOWEGO WŚRÓD KOBIEC

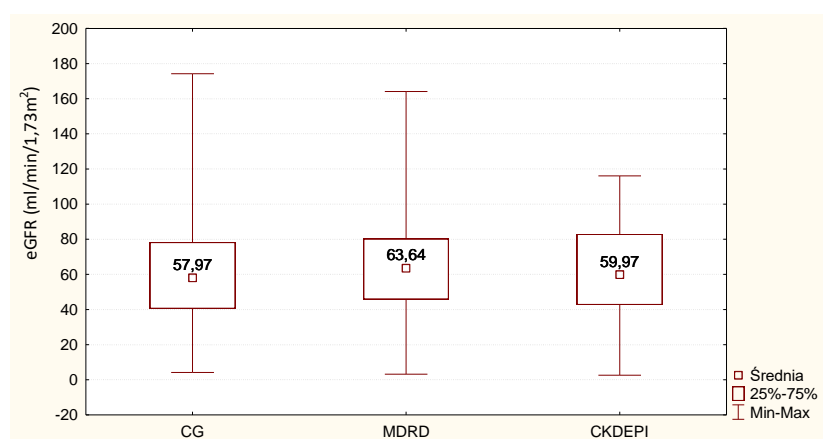
W grupie kobiet nie stwierdzono w całym okresie obserwacji istotnych różnic pomiędzy wartościami eGFR ocenianymi za pomocą trzech wzorów (ryciny 29, 30 i 31).



Rycina 29. Wartości eGFR uzyskane za pomocą trzech wzorów matematycznych u kobiet przed podaniem SK.



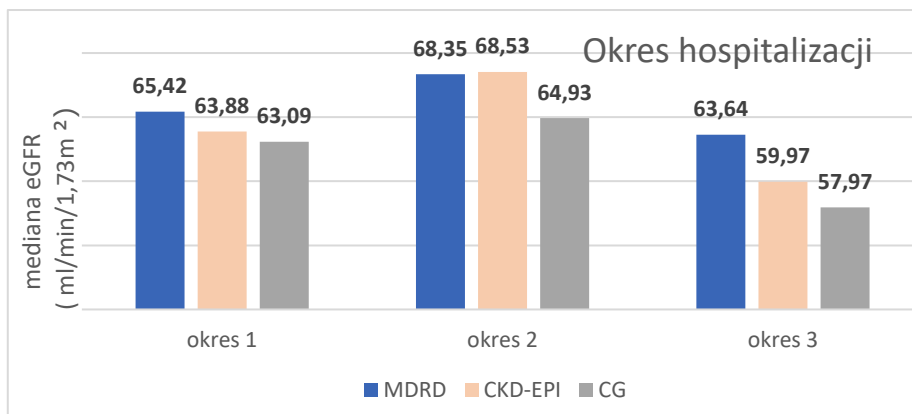
Rycina 30. Wartości eGFR u kobiet w ciągu 48h od wykonania angiografii wieńcowej w zależności od zastosowanego wzoru matematycznego.



Rycina 31. Wartości eGFR u kobiet w okresie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po zabiegu z zastosowaniem SK oszacowane za pomocą trzech wzorów matematycznych.

#### 6.8.2.2.1 ZMIENNOŚĆ MEDIAN eGFR OSZACOWANYCH NA PODSTAWIE TRZECH WZORÓW MATEMATYCZNYCH W GRUPIE KOBIET W CZASIE HOSPITALIZACJI

Nie obserwowano zmienności median filtracji kłębuszkowej w czasie całej hospitalizacji w zakresie zastosowanych do oszacowania tego parametru wzorów (rycina 32).



Rycina 32. Porównanie wartości median eGFR w grupie kobiet.

Legenda: okres -1: eGFR przed podaniem środka kontrastowego, okres-2: eGFR w ciągu pierwszych 48 godzin po angiografii, okres-3: eGFR pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po podaniu środka kontrastowego

## 6.9 WPŁYW WYBRANYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH I KLINICZNYCH NA WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ eGFR W ZALEŻNOŚCI OD WZORU UŻYTEGO DO OCENY

### 6.9.1 WPŁYW PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH NA SZACOWANĄ WEDŁUG WZORÓW CKD EPI, COCKCROFTA – GAULTA ORAZ MDRD WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

W tabeli 22 za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana zobrazowano kierunek oraz siłę zależności pomiędzy najważniejszymi parametrami laboratoryjnymi a wyjściową wartością eGFR.

Tabela 22. Kierunek oraz zależność pomiędzy parametrami laboratoryjnymi a wyjściową wartością eGFR w zależności od zastosowanej formuły.

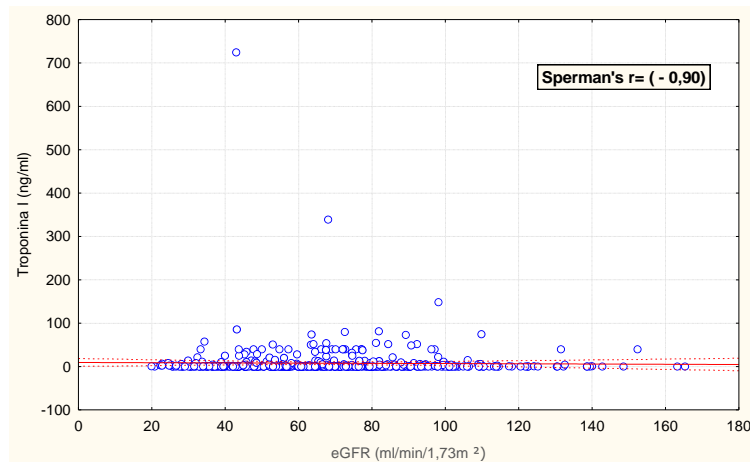
OCENIANA ZMIENNA	CG $r_s$	MDRD $r_s$	CKD EPI $r_s$
Troponina I (ng/ml)	<b>-0,090</b>	-0,081	-0,076
Troponina T (ng/ml)	<b>- 0,090</b>	-0,011	- 0,050
Hemoglobina (mmol/l)	<b>0,351</b>	<b>0,343</b>	<b>0,295</b>
NT-proBNP (pg/ml)	<b>-0,412</b>	<b>-0,363</b>	<b>-0,383</b>
CRP (mg/l)	<b>-0,189</b>	<b>-0,189</b>	<b>-0,208</b>

Legenda:  $r_s$  współczynnik korelacji rang Spearmana, NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, CRP- białko C reaktywne, CG- wzór Cockcrofta-Gaulta

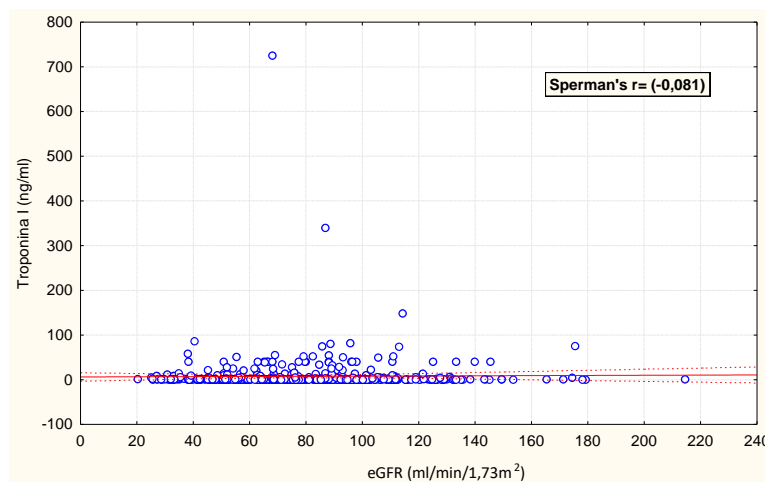
$r_s$  - korelacje wyróżnione są istotne statystycznie

W badanej populacji nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem troponiny I i T a wyjściowymi wartościami filtracji kłębuszkowej uzyskanymi przy pomocy wzorów MDRD i

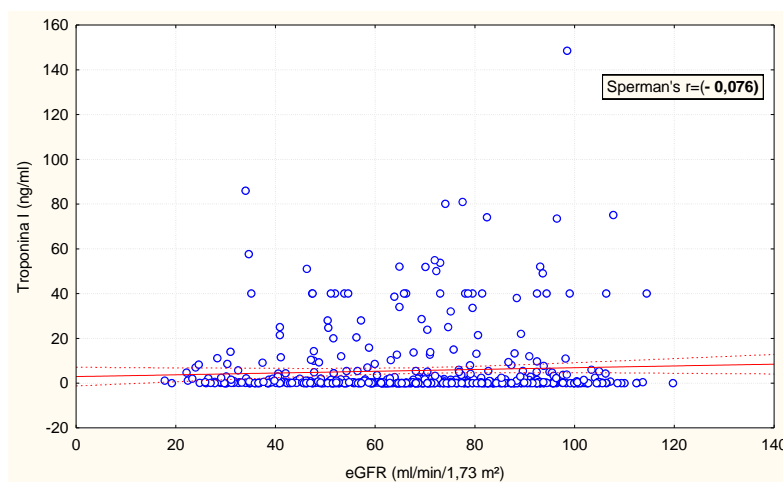
CK EPI, a jedynie korelację ujemną z wartościami uzyskanymi z udziałem równania Cockcrofta- Gaulta (ryciny 33, 34 i 35).



Rycina 33. Zależność między troponiną I a eGFR oszacowanym wzorem CG przed angiografią wieńcową.



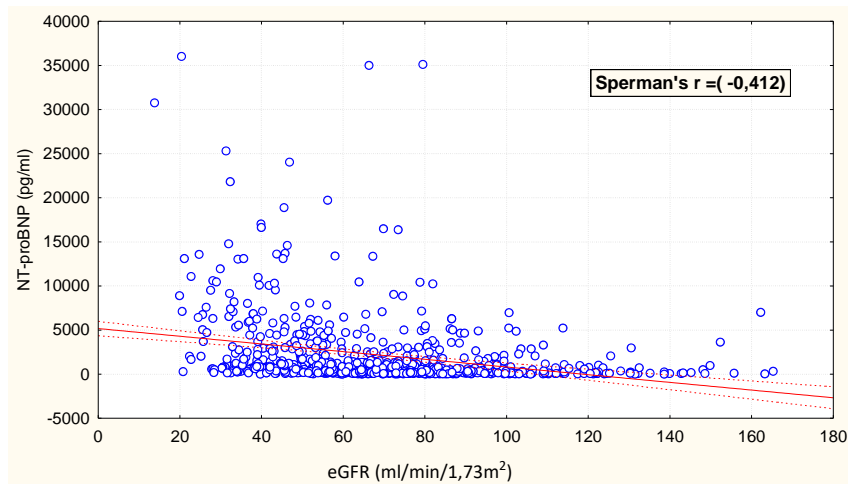
Rycina 34. Zależność między troponiną I a eGFR oszacowanym wzorem MDRD przed angiografią wieńcową.



Rycina 35. Korelacje pomiędzy troponiną I a oszacowaną wartością filtracji kłębuskowej otrzymaną na podstawie wzoru CKD EPI.

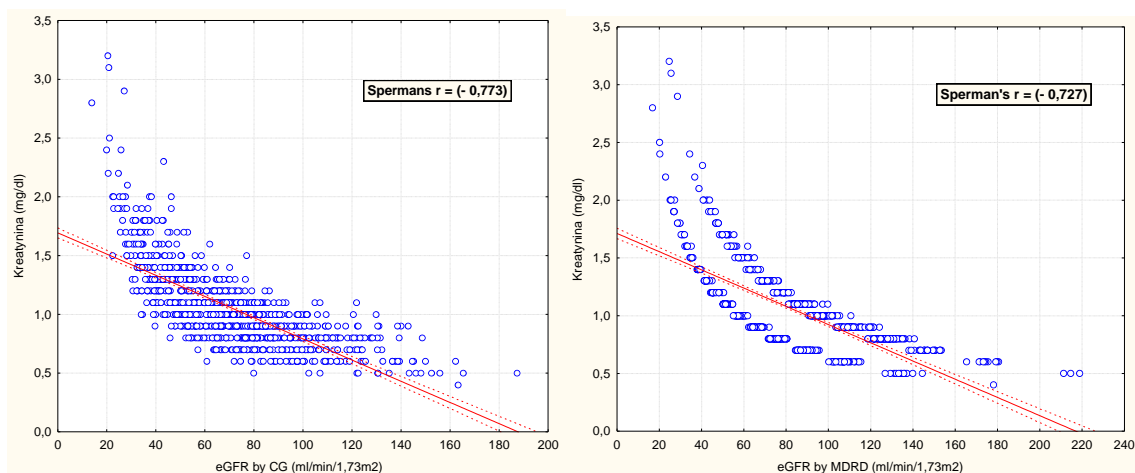


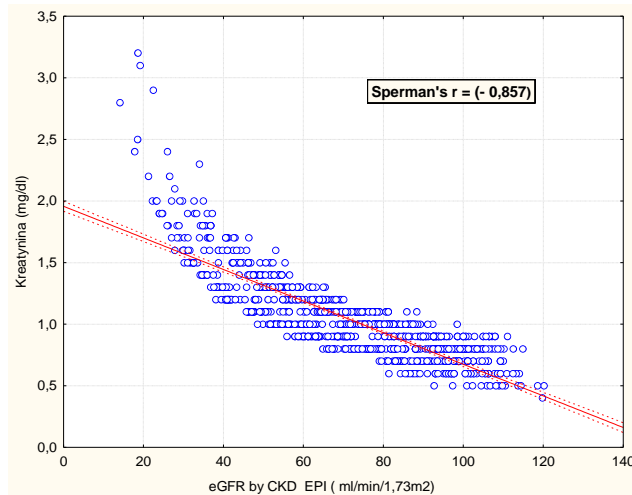
Po przeanalizowaniu wartości filtracji kłębuszkowych przed podaniem SK, uzyskanych z wykorzystaniem wszystkich trzech wzorów, obserwowano najsilniejszą ujemną korelację pomiędzy eGFR a stężeniem NT-proBNP (zwłaszcza przy zastosowaniu wzoru CG) (rycina 36) oraz słabą ujemną ze stężeniem CRP i słabą dodatnią ze stężeniem hemoglobiny w surowicy krwi.



Rycina 36. Zależność między NT-proBNP a eGFR oszacowanym wzorem Cockcrofta -Gaulta przed angiografią wieńcową.

Analiza zależności pomiędzy eGFR (z zastosowaniem wszystkich wzorów) i stężeniem kreatyniny przed podaniem środka kontrastowego uwidoczniła silną, ujemną korelację między tymi parametrami. Najsilniejszy wpływ miała kreatynina na eGFR wyliczony według wzoru CKD EPI-najwyższa bezwzględna wartość współczynnika rang Spearmana ( $r_s = -0,857$ ). Korelacje kreatyniny z wyliczonym eGFR na podstawie wzorów: CG ( $r_s = -0,773$ ), MDRD ( $r_s = -0,727$ ) i CKD EPI przed zastosowaniem SK przedstawiono na rycinie 37.



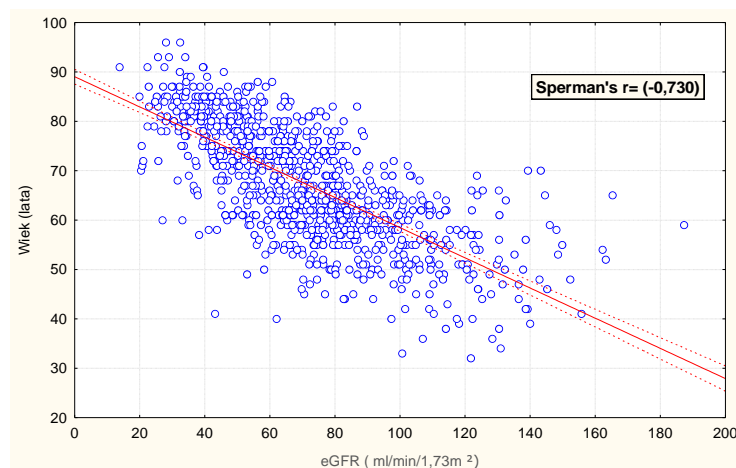


Rycina 37. Zależności między wyjściową wartością oszacowanej filtracji kłębuszkowej uzyskanej za pomocą analizowanych wzorów a stężeniem kreatyniny w surowicy przed koronarografią.

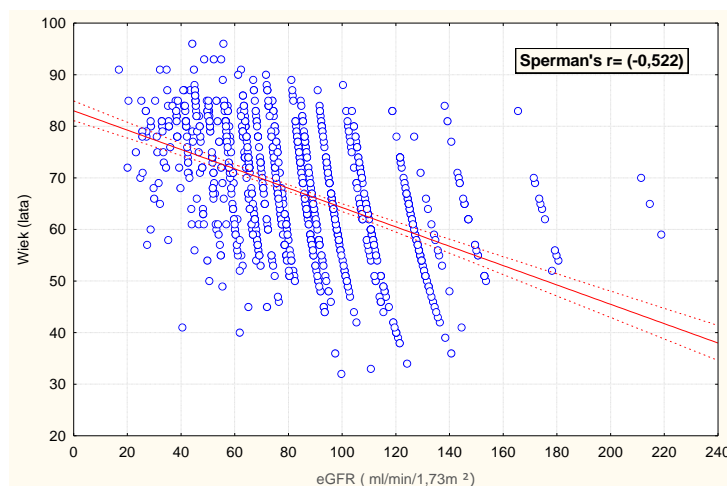
## 6.9.2 WPŁYW WYBRANYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH NA SZACOWANĄ WEDŁUG WZORÓW CKD EPI, COCKCROFTA -GAULTA ORAZ MDRD WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

### 6.9.2.1 WPŁYW WIEKU NA WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ e GFR

Wiek wykazuje istotną ujemną korelację z początkową wartością filtracji kłębuszkowej uzyskaną za pomocą wszystkich stosowanych wzorów. Największy wpływ ma on na eGFR uzyskany z zastosowaniem wzoru CG ( $r_s = -0,730$ ), a najmniejszy na formułę MDRD ( $r_s = -0,522$ ) (ryciny 38 i 39).



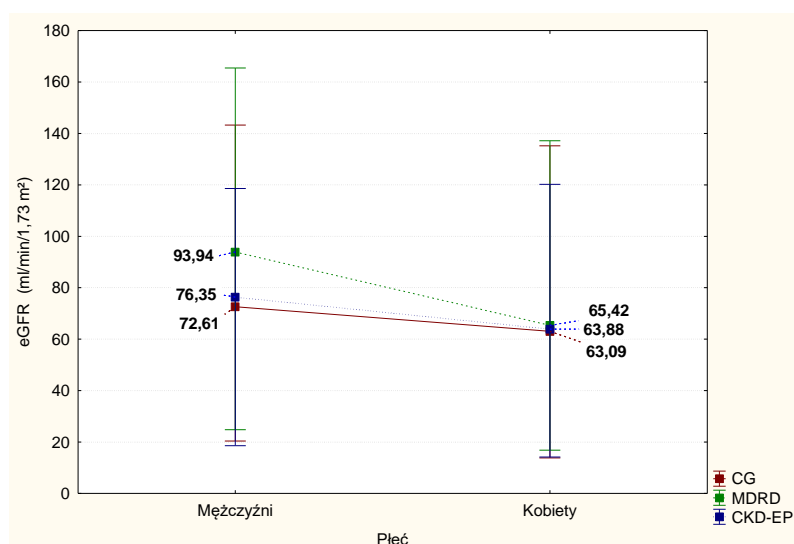
Rycina 38. Zależność pomiędzy wiekiem a wyjściową wartością eGFR uzyskaną za pomocą wzoru CG.



Rycina 39. Zależność pomiędzy wiekiem a wyjściową wartością eGFR uzyskaną za pomocą wzoru MDRD.

### 6.9.2.2 WPŁYW PŁCI PACJENTA NA POCZĄTKOWĄ OSZACOWANĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEGO WZORU

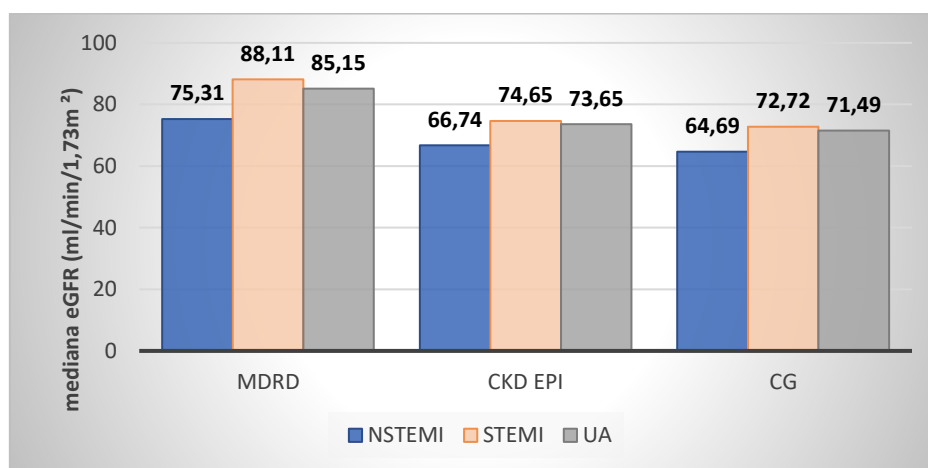
Ponownie udowodniono istotny wpływ płci na filtrację kłębuszkową niezależnie od zastosowanej formuły matematycznej ( $p=0,000$ ). Wyjściowe wartości median były zmiennie wyższe w grupie mężczyzn. Najwyższe eGFR uzyskano w obu grupach za pomocą wzoru MDRD, u mężczyzn było to 93,94, a u kobiet 65,42 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Natomiast najniższą filtrację kłębuszkową tak u mężczyzn jak i u kobiet szacowano za pomocą wzoru Cockcrofta – Gaulta odpowiednio 72,61 i 63,09 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (rycina 40).



Rycina 40. Zależność wyjściowych wartości eGFR uzyskanych z zastosowaniem trzech wzorów a płcią badanej populacji.

### 6.9.2.3 WPLYW GŁÓWNEGO ROZPOZNANIA NA POCZĄTKOWĄ OSZACOWANĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Najniższe wartości eGFR obserwowano u pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu NSTEMI. Uzyskane wyniki w grupie osób ze STEMI i UA były istotnie statystycznie wyższe bez względu na wzór zastosowany do analizy (dla formuły CG  $p=0,001$ , dla MDRD  $p=0,001$ , a dla CKD EPI  $p=0,000$ ). Różnice pomiędzy medianą eGFR u pacjentów hospitalizowanych z powodu STEMI oraz UA nie były istotne statystycznie. Obserwowano silną tendencję do występowania najwyższych wartości eGFR wśród pacjentów ze STEMI. Otrzymane wyniki przedstawiono na rycinie 41.

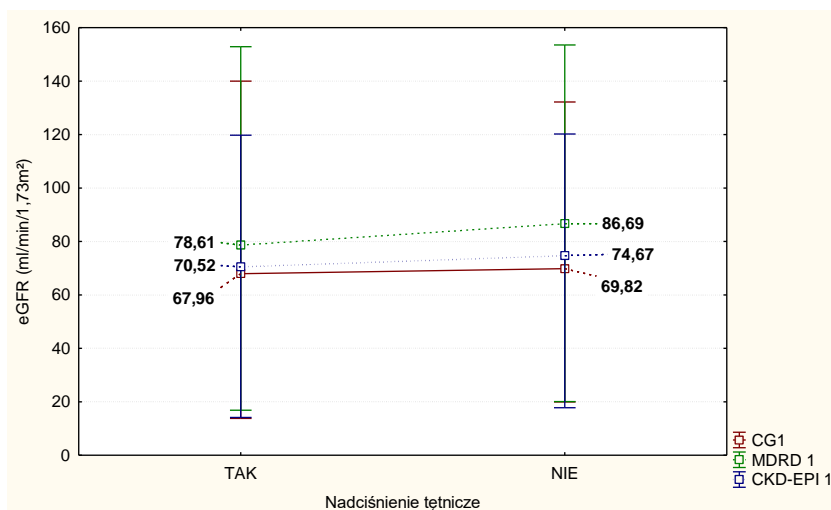


Rycina 41. Wpływ rozpoznania głównego na wyjściowe mediany eGFR w zależności od zastosowanego wzoru.

Legenda: STEMI-zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI-zawał serca bez uniesienia odcinka ST, UA-niestabilna dusznica bolesna

### 6.9.2.4 WPLYW NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO NA POCZĄTKOWĄ OSZACOWANĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

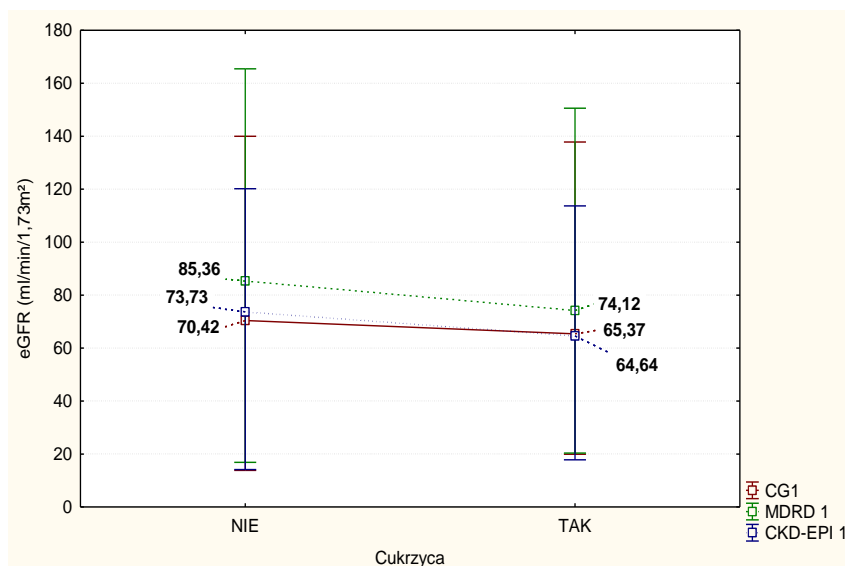
Wartości median filtracji kłębuszkowej oszacowane za pomocą wzoru MDRD były istotnie ( $p=0,02$ ) niższe w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym eGFR  $78,61\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ , niż u osób zdrowych eGFR  $86,69\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ . Zależności tej nie obserwowano dla pozostałych dwóch równań, a jedynie tendencję do niższych wartości eGFR u pacjentów obciążonych NT przy użyciu wzoru CKD EPI. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ( $p=0,06$ ). Porównanie filtracji kłębuszkowej u pacjentów zdrowych i z nadciśnieniem tętniczym przedstawia rycina 42.



Rycina 42. Zależność wyjściowych wartości eGFR uzyskanych przy użyciu trzech wzorów a występowaniem nadciśnienia tętniczego w badanej populacji.

#### 6.9.2.5 WPŁYW CUKRZYCY NA WYJŚCIOWY POZIOM eGFR W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEJ FORMUŁY

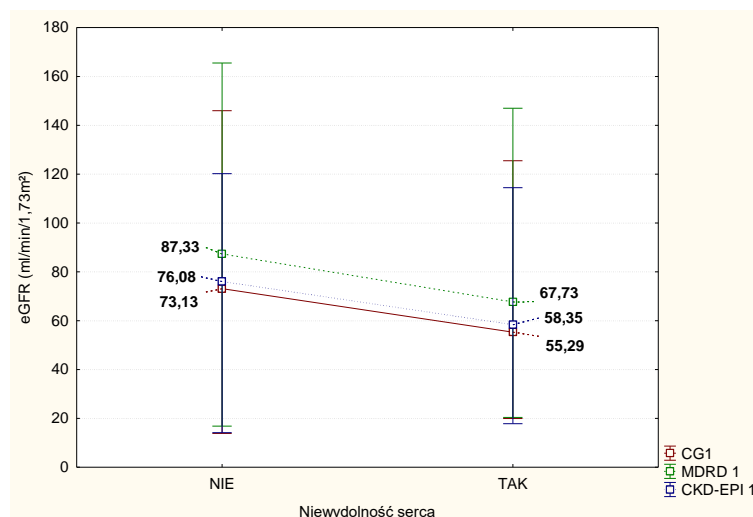
Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą charakteryzowali się niższymi wartościami filtracji kłębuszkowej niezależnie od wzoru użytego do oszacowania eGFR. Ocenione różnice były wysoce istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ). Zależność tę przedstawiono na rycinie 43.



Rycina 43. Zależność wyjściowych wartości eGFR uzyskanych przy użyciu trzech wzorów a występowaniem cukrzycy t2 w badanej populacji.

#### 6.9.2.6 WPŁYW NIEWYDOLNOŚCI SERCA NA eGFR PRZED ZASTOSOWANIEM ŚRODKA KONTRASTOWEGO

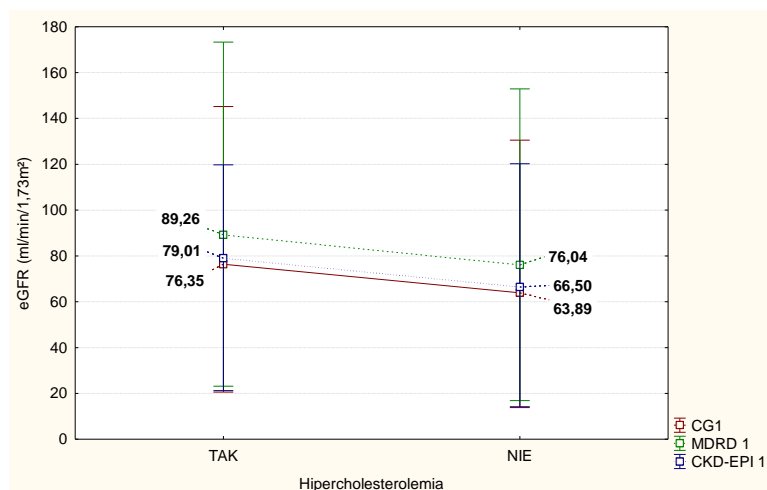
W grupie osób z niewydolnością serca w wywiadzie, uzyskane wartości filtracji kłębuszkowej były niższe niż wśród pacjentów bez tego rozpoznania. Prawidłowość ta była niezależna od zastosowanego wzoru. Obserwowana różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,005$ ) (rycina 44).



Rycina 44. Wpływ niewydolności serca na wyjściową wartość eGFR oszacowaną z zastosowaniem analizowanych formuł.

#### 6.9.2.7 WPŁYW HIPERCHOLESTEROLEMII NA OSZACOWANĄ WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEGO DO OBLICZEŃ WZORU

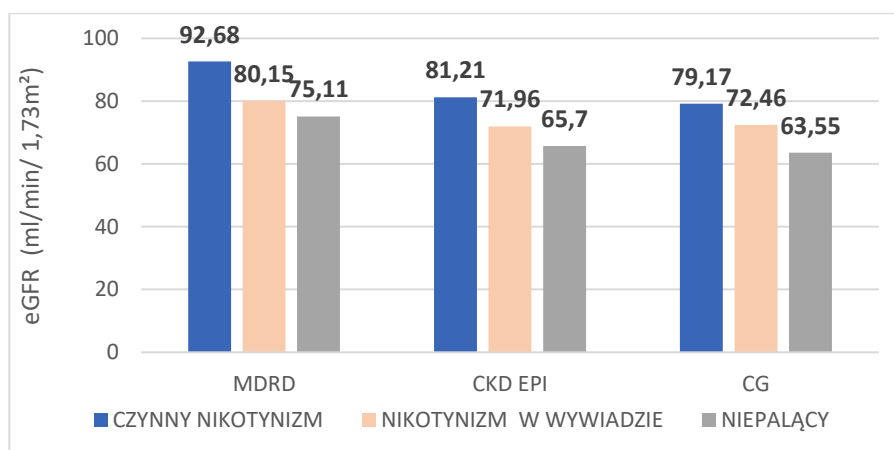
Pomiędzy populacjami pacjentów z hipercholesterolemią oraz bez tego rozpoznania obserwowano istotną statycznie różnicę w wartości filtracji kłębuszkowej ( $p = 0,00$ ). Chorzy obciążeni analizowaną cechą mieli wyższe wartości eGFR niezależnie od zastosowanego wzoru. Wpływ zaburzeń lipidowych na eGFR przedstawiono na rycinie 45.



Rycina 45. Wpływ hipercholesterolemii na wyjściową wartość eGFR oszacowaną z zastosowaniem analizowanych wzorów.

### 6.9.3 WPŁYW PALENIA PAPIEROSÓW NA WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ eGFR W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEGO WZORU

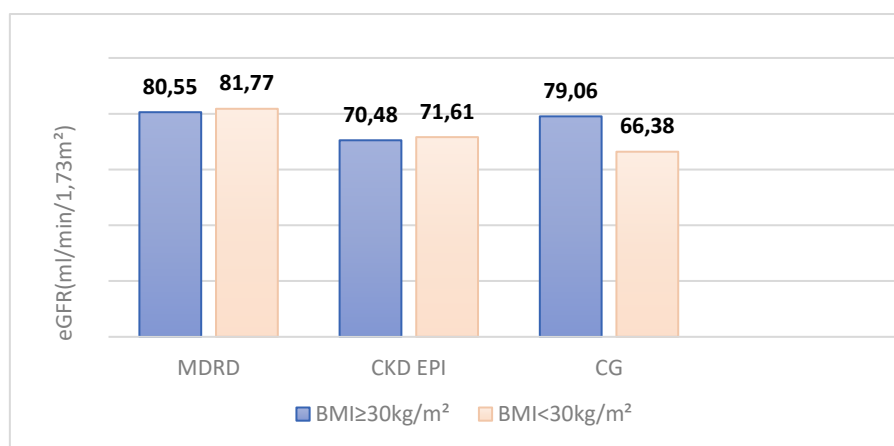
W badanej populacji wykazano, że pacjenci aktualnie palący papierosy mieli najwyższe wartości eGFR przy przyjęciu do szpitala. Na tę obserwację nie wpływał rodzaj zastosowanego do obliczeń wzoru. Wykazano także istotnie statystyczną różnicę pomiędzy pacjentami palącymi w wywiadzie i osobami nigdy nie obciążonymi nałogiem ( $p=0,01$ ). Pacjenci niepalący mieli najniższą eGFR przed podaniem SK (uzyskaną na podstawie wzorów MDRD, CKD EPI oraz CG). Wływ nikotynizmu na oszacowaną przed angiografią wieńcową filtrację kłębuszkową w zależności od zastosowanego wzoru ujęto na rycinie 46.



Rycina 46. Wpływ palenia papierosów na wyjściową wartość oszacowanej filtracji kłębuszkowej u pacjentów przed podaniem SK.

### 6.9.3.1 WPŁYW OTYŁOŚCI NA WYJŚCIOWĄ OSZACOWANĄ WARTOŚĆ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Tylko wartości filtracji kłębuszkowej oszacowane na podstawie wzoru CG różniły się statystycznie pomiędzy populacją osób otyłych i mających prawidłową masę ciała ( $p=0,000$ ). Używając wzoru Cockcrofta -Gaulta pacjenci z BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  mieli znacząco wyższe wartości filtracji kłębuszkowej niż ci z BMI  $< 30\text{kg/m}^2$ . Stosując pozostałe dwa równania istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z BMI  $\geq$  i  $< 30\text{kg/m}^2$  nie obserwowano. Powyższą zależność przedstawiono na rycinie 47.

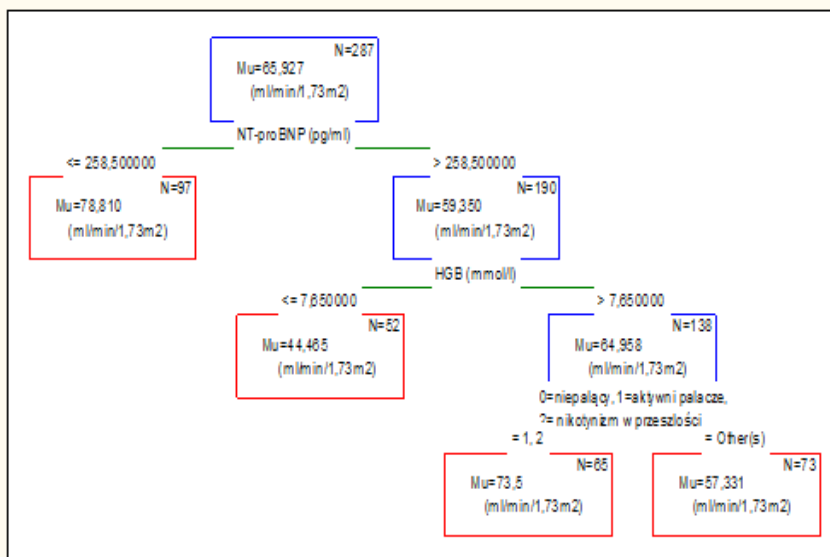


Rycina 47. Wpływ BMI na początkowe wartości eGFR uzyskane przy zastosowaniu różnych wzorów.  
Legenda: BMI - wskaźnik masy ciała

### 6.9.4 ŁĄCZNA ANALIZA WPŁYWU WYKAZANYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH I LABORATORYJNYCH NA WYJŚCIOWĄ WARTOŚĆ eGFR W ZALEŻNOŚCI OD WZORU UŻYTEGO DO JEGO OCENY

Podobne wyniki uzyskano przy użyciu regresji wielorakiej dla zależności wyjściowego eGFR od zmiennych ujętych w punkcie 6.9. Dla wzoru CG najsilniejszymi czynnikami klasyfikującymi były: poziom NT-proBNP i hemoglobiny w surowicy krwi oraz nikotynizm. Wykazano, że pacjenci z niższym poziomem NT-proBNP (wartości poniżej:  $258,5\text{pg/ml}$ ), prawidłowym stężeniem hemoglobiny (punkt odcięcia  $7,6\text{mmol/l}$ ), oraz pacjenci palący obecnie jak i w przeszłości papierosy mieli najwyższy poziom eGFR (rycina 48).

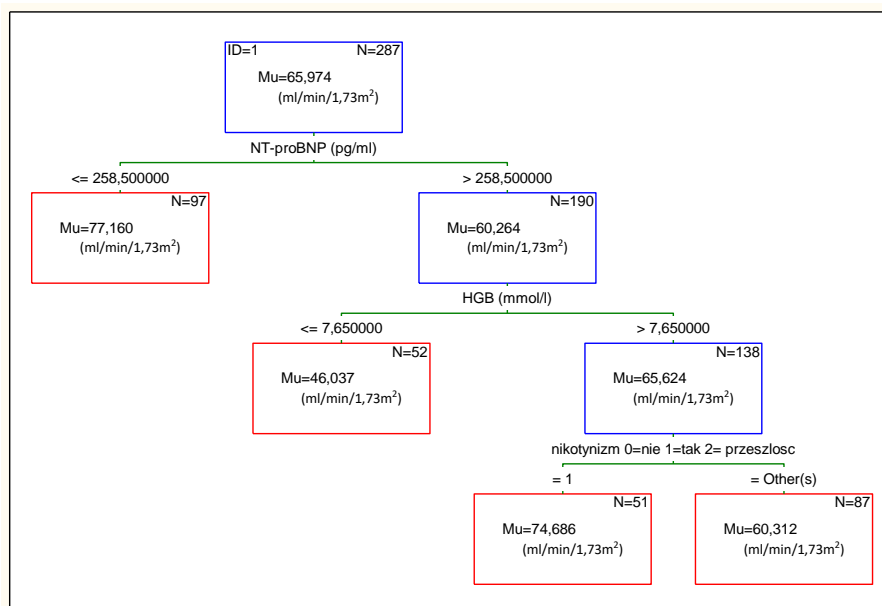




Rycina 48. Drzewo klasyfikacyjne i regresyjne obrazujące wpływ analizowanych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na wyjściową wartość eGFR uzyskaną za pomocą wzoru Cockcrofta - Gaulta w badanej populacji.

Legenda: NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, HGB- hemoglobina

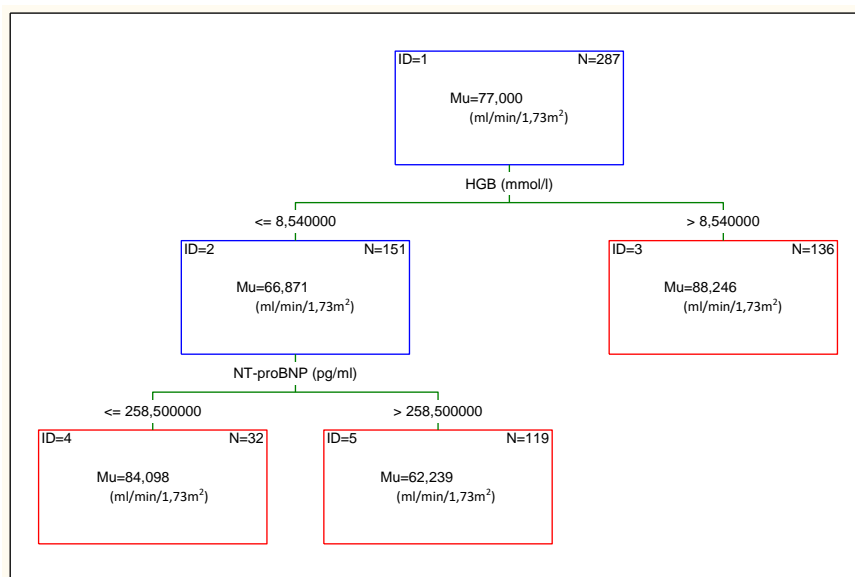
Podobną zależność wykazano także dla wyjściowej wartości filtracji kłębuszkowej uzyskanej za pomocą wzoru CKD EPI. Według wyliczonego modelu regresji wielorakiej również NT-proBNP, hemoglobina i wywiad w kierunku nikotynizmu były dla tego wzoru najlepszymi klasyfikatorami (rycina 49).



Rycina 49. Drzewo klasyfikacyjne i regresyjne obrazujące wpływ analizowanych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na wartość eGFR uzyskaną za pomocą wzoru CKD EPI w badanej populacji.

Legenda: NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, HGB- hemoglobina

Analizę zależności oszacowanej filtracji kłębuszkowej za pomocą wzoru MDRD od parametrów klinicznych i laboratoryjnych przedstawia drzewo klasyfikacyjne i regresyjne na rycinie 50.



Rycina 50. Drzewo klasyfikacyjne i regresyjne obrazujące wpływ analizowanych parametrów laboratoryjnych i klinicznych na wartość eGFR uzyskaną za pomocą wzoru MDRD w badanej populacji.

Legenda: HGB- hemoglobina, NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

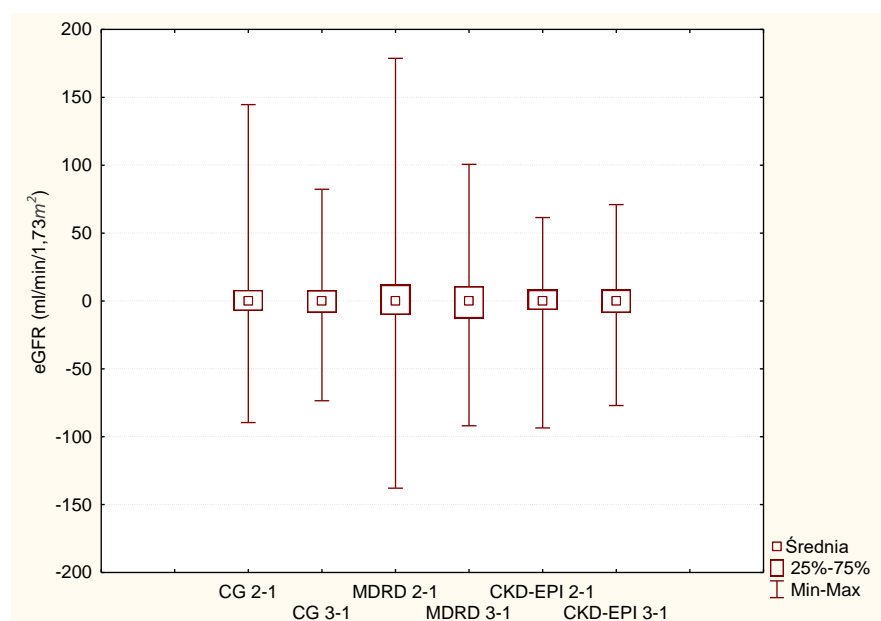
## 6.10 WPŁYW WYBRANYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH I LABORATORYJNYCH NA ZMIANĘ eGFR W TRAKCIE HOSPITALIZACJI W ZALEŻNOŚCI OD METODY JEJ OSZACOWANIA

### 6.10.1 ZMIENNOŚĆ OSZACOWANEJ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W BADANEJ POPULACJI

Zmianę wartości filtracji kłębuszkowej oceniono dwukrotnie. Za każdym razem punktem początkowym była wartość eGFR przed zabiegiem angiografii wieńcowej, a końcowym oszacowana filtracja kłębuszkowa po pierwsze w trakcie pierwszych 48 godzin po podaniu SK (wyniki przedstawiono jako 2-1), a następnie w czasie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą od zabiegu (wyniki przedstawiono jako 3-1). Filtrację kłębuszkową oszacowano za każdym razem w oparciu o trzy wzory: CG, MDRD oraz CKD EPI. Zmienność eGFR przedstawiono w tabeli 23 oraz na rycinie 51.

Tabela 23. Mediana, minimum i maksimum zmienności oszacowanej filtracji kłębuszkowej według wzorów CG, CKD EPI oraz MDRD dla badanej populacji w trakcie hospitalizacji.

<b>ANALIZOWANA ZMIENNA</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>MINIMUM</b>	<b>MAXIMUM</b>
CG 2-1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0,00	-89,553	144,6403
CG 3-1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0,00	-73,429	82,2693
MDRD 2-1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0,00	-137,917	178,7196
MDRD 3-1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0,00	-91,928	100,6691
CKD EPI 2-1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0,00	-93,513	61,5096
CKD EPI 3-1 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0,00	-77,006	71,0277



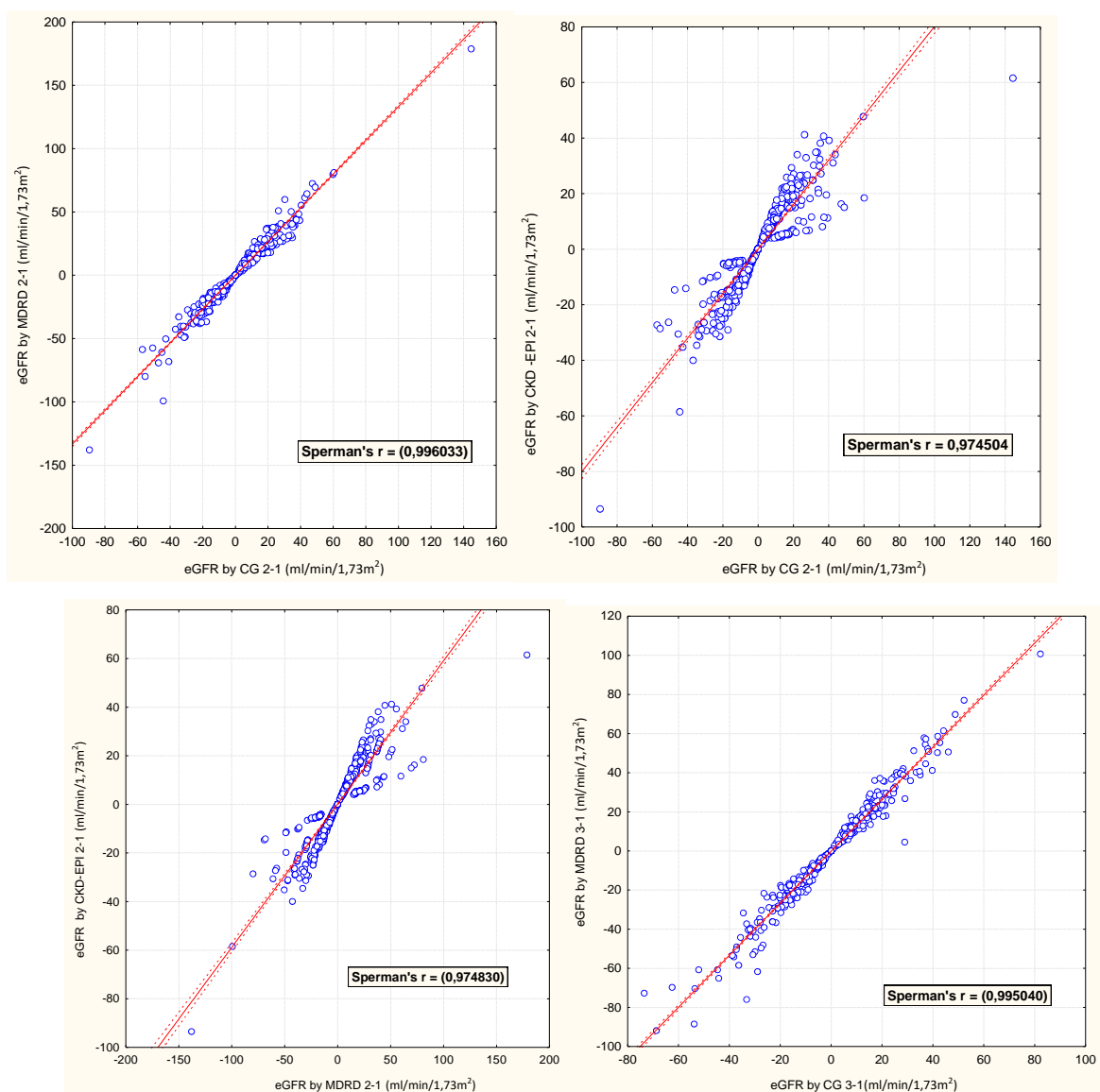
Rycina 51. Zmienność filtracji kłębuszkowej oszacowanej z zastosowaniem analizowanych wzorów, w trakcie hospitalizacji w całej badanej populacji.

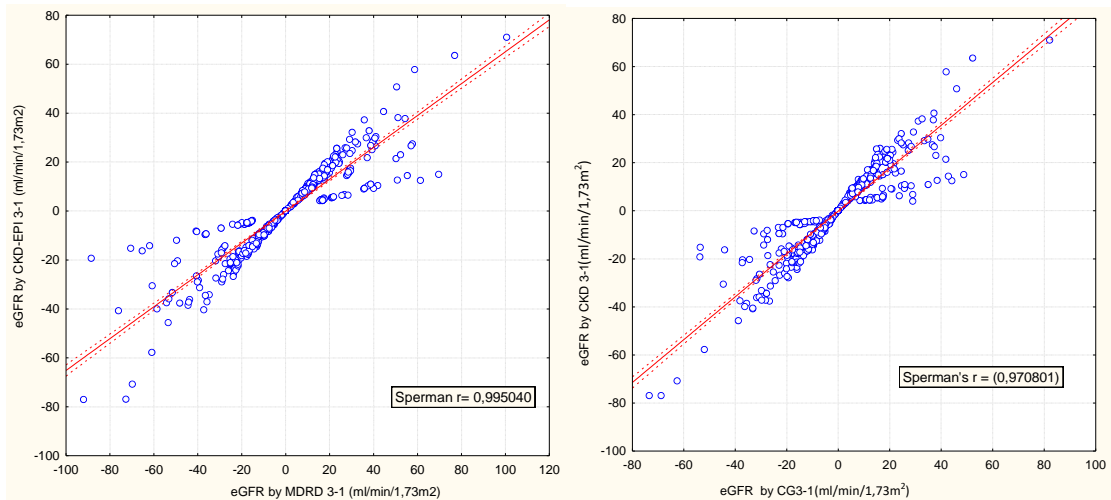
Niezależnie od zastosowanego do obliczeń wzoru mediana zmian filtracji kłębuszkowej w trakcie hospitalizacji była bliska zero. Porównując zmienność eGFR przedstawioną na rycinie 51 uwidoczniono, że największą rozpiętość wartości uzyskano oceniając eGFR za pomocą wzoru MDRD pomiędzy punktami 2 i 1, a najmniejszą przy udziale wzoru CKD EPI w okresie 3-1. Analizując  $\Delta$  eGFR w badanej populacji uwidoczniono częstszy wzrost filtracji

kłębuszkowej po zabiegu gdy eGFR szacowano na podstawie wzorów : MDRD i CG pomiędzy 2-1 i 3-1, natomiast spadek częścię oceniając  $\Delta$  eGFR wzorem CKD EPI.

### 6.10.2 OCENA KORELACJI ZMIENNOŚCI eGFR SZACOWANEJ ZA POMOCĄ RÓŻNYCH WZORÓW

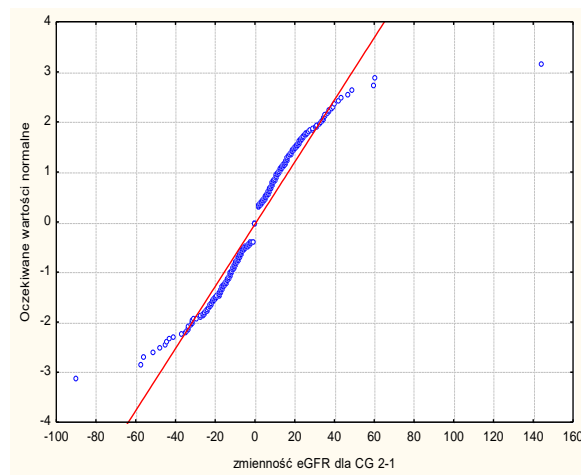
Między zmiennością eGFR ocenianą za pomocą wszystkich wzorów tj. CG 2-1, MDRD 2-1, CKD EPI 2-1 oraz CG 3-1, MDRD 3-1 i CKD EPI 3-1 wykazano bardzo mocne dodatnie korelacje, które były wysoce istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ). Zależności te ukazano na rycinie 52.





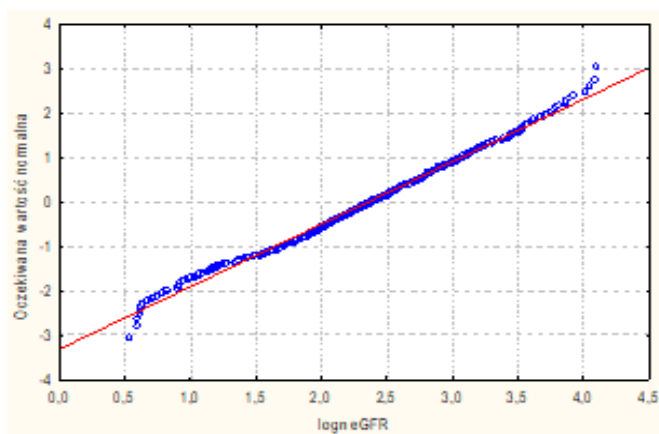
Rycina 52. Korelacje oszacowanej filtracji kłębuskowej za pomocą trzech wzorów matematycznych: CG, MDRD I CKD EPI.

Rozkład zmienności eGFR dla wszystkich wzorów był znacząco różny od rozkładu normalnego (Test Kołmogorowa-Smirnowa  $p < 0,01$ ) (rycina 53).



Rycina 53. Rozkład zmienności filtracji kłębuskowej CG 2-1 względem oczekiwanego rozkładu normalnego.

W celu uzyskania rozkładu normalnego początkowo wyciągnięto wartość bezwzględną zmiany eGFR i poddano ją logarytmowaniu naturalnemu, następnie odrzucono wartości skrajne uzyskując rozkład ln zmienności eGFR, który nie różnił się istotnie od rozkładu normalnego (Test Kołmogorowa-Smirnowa  $P > 0,20$ ) rycina 54. Tak zlogarytmowaną zmienną uwzględniono w analizach regresji wielorakiej, które nie miały swojego odpowiednika w testach nieparametrycznych.



Rycina 54 . Rozkład wartości  $\ln$  zmienności eGFR dla wzoru CG 2-1 względem oczekiwanego rozkładu normalnego.

### 6.10.3 OCENA PARAMETRÓW WPŁYWAJĄCYCH NA ZMIENNOŚĆ eGFR W TRAKCIE HOSPITALIZACJI – ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA

Do analizy zależności zmienności eGFR od parametrów ujętych w tabeli 24 użyto modele: regresji wielorakiej oraz drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych

Tabela 24. Kliniczne i laboratoryjne zmienne podlegające analizie wieloczynnikowej.

<b>ANALIZOWANE ZMIENNE</b>
<i>KREATYNINA PRZED KORONAROGRAFIĄ (MG/DL)</i>
<i>HEMOGLOBINA (MMOL/L)</i>
<i>CRP (NG/L)</i>
<i>NT-PROBNP (PG/ML)</i>
<i>RODZAJ KONTRASTU</i>
<i>OBJĘTOŚĆ KONTRASTU (ML)</i>
<i>STOSOWANIE MOCNEJ STATYNY</i>
<i>METFORMINA</i>
<i>ACE-I</i>

BMI (KG/M <sup>2</sup> )
WIEK (LATA)
PŁEĆ
ROZPOZNIANIE PRZY PRZYJĘCIU (STEMI, NSTEMI, UA)
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA
CUKRZYCA T2
FRAKCJA WYRZUTOWA (%)
LVEDd (MM)
MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW
VT/VF
CI-AKI

*Legenda: BMI- wskaźnik masy ciała, CRP- białko C reaktywne, NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, UA: dusznica bolesna niestabilna, NSTEMI- zawał serca bez uniesienia odcinka ST, STEMI- zawał serca z uniesieniem odcinka ST, LVEDd-wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, VT- częstoskurcz komorowy, VF- migotanie komór, CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem*

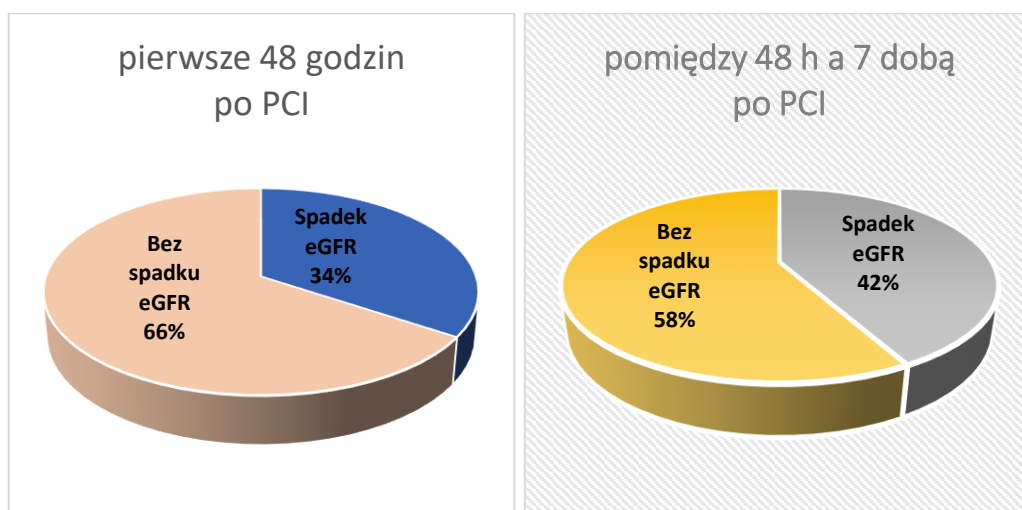
#### *6.10.3.1 OCENA PARAMETRÓW WPŁYWAJĄCYCH NA ZMIENNOŚĆ eGFR W TRAKCIE HOSPITALIZACJI – MODEL REGRESJI WIELORAKIEJ*

W zależności od zastosowanego do obliczeń eGFR wzoru, model regresji wielorakiej pozwolił na wyjaśnienie od 17 do 44% zmienności wartości eGFR (współczynnik R<sup>2</sup> wahał się pomiędzy 0,169 dla wzoru CKD-EPI 3-1, a 0,441 dla MDRD 2-1). Spośród ujętych w modelu regresji wielorakiej danych jedynie wyjściowa wartość kreatyniny oraz dodatnia obserwacja co do wystąpienia CI-AKI wpływały istotnie i niezmiennie na  $\Delta$  eGFR wyliczoną przy użyciu wszystkich wzorów: C G (współczynnik regresji  $\beta$  dla kreatyniny 2-1= - 0,50, 3-1= - 0,53, a

dla CI-AKI+  $\beta_{2-1} = 0,185$  i  $\beta_{3-1} = 0,119$ ), MDRD (współczynnik regresji  $\beta$  dla kreatyniny  $\beta_{2-1} = -0,60$  oraz  $\beta_{3-1} = -0,62$ , a dla CI-AKI +  $\beta_{2-1} = 0,169$  i  $\beta_{3-1} = 0,116$ ) oraz CKD-EPI (współczynnik regresji  $\beta_{2-1} = -0,37$  oraz  $\beta_{3-1} = -0,38$ , a dla CI-AKI + odpowiednio  $0,210$  i  $0,151$ ). Dodatkowo na część zmienności oszacowanej filtracji kłębuszkowej wpływały też inne parametry. Na  $\Delta$  eGFR szacowaną wzorem CG w trakcie pierwszych 48 godzin oraz w okresie późniejszym, wpływ miały także wiek pacjentów ( $\beta_{2-1} = -0,23$  i  $\beta_{3-1} = -0,27$ ), a w okresie pierwszym dodatkowo hemoglobina ( $\beta = 0,102$ ). Na  $\Delta$  eGFR wyliczaną na podstawie wzoru MDRD w obu porównywanych okresach wpływała również płeć: wśród mężczyzn zmiany nie obserwowano, wśród kobiet (współczynnik regresji  $\beta_{2-1}$  oraz  $\beta_{3-1} = -0,18$ ) oraz stężenie hemoglobiny w okresie 2-1 (współczynnik regresji  $\beta = 0,099$ ). Na  $\Delta$  eGFR uzyskaną za pomocą wzoru CKD EPI oprócz kreatyniny i CI-AKI w okresie 2-1 wpływ miało również CRP ( $\beta = -0,11$ ). Pozostałe dane wykorzystane w modelu regresji wielorakiej okazały się być słabym predyktorem zmienności filtracji kłębuszkowej w trakcie hospitalizacji.

#### 6.10.4 OCENA WYSTĄPIENIA SPADKU eGFR W TRAKCIE HOSPITALIZACJI W ZALEŻNOŚCI OD ZASTOSOWANEGO DO OBLICZEŃ WZORU

Wykazano zgodność kierunku zmian filtracji kłębuszkowej szacowanej za pomocą trzech analizowanych wzorów. W okresie pierwszych 48 godzin od podania SK jakkolwiek spadek eGFR obserwowano u 34,3% populacji, natomiast w okresie późniejszym aż u 42,2% chorych (rycina 55).

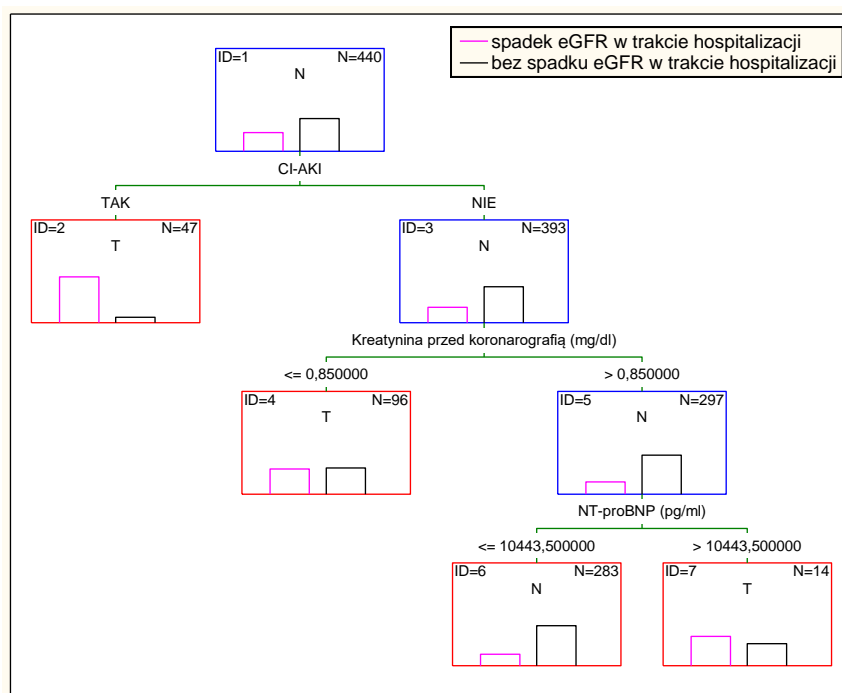


Rycina 55. Ocena wystąpienia jakiegokolwiek spadku oszacowanej filtracji kłębuszkowej po podaniu środka kontrastowego w trakcie hospitalizacji.

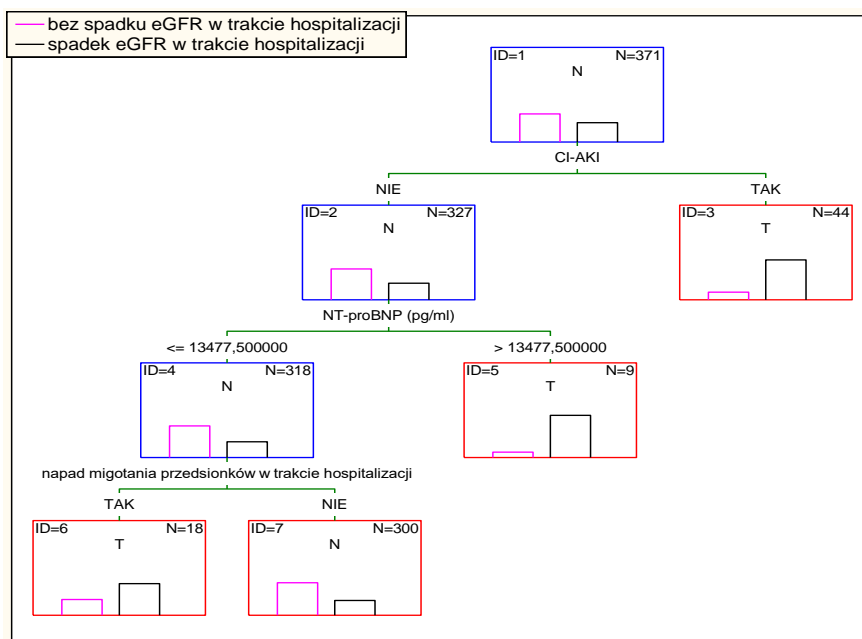


#### 6.10.4.1 OCENA PARAMETRÓW WPŁYWAJĄCYCH NA SPADEK eGFR W TRAKCIE HOSPITALIZACJI – MODELE DRZEW KLASYFIKACYJNYCH I REGRESYJNYCH

Przeprowadzone analizy z użyciem modeli drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych wykazały, że największy wpływ na spadek eGFR w ciągu pierwszych 48 godzin od podania SK niezależnie od zastosowanego wzoru miały: rozpoznanie CI-AKI w trakcie hospitalizacji, wyjściowy poziom kreatyniny  $>0,85\text{mg/dl}$  oraz NT-proBNP powyżej  $10443,5\text{ pg/ml}$  (rycina 56). Natomiast w okresie późniejszym tj. pomiędzy 48 godziną a 7 dobą od koronarografii głównymi parametrami które okazały się mieć związek ze zmniejszeniem wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej były również obecność CI-AKI i wyjściowy poziom NT-proBNP (tym razem ponad  $13477,5\text{ pg/ml}$ ) oraz (inaczej niż w okresie pierwszym) wystąpienie napadu migotania przedsionków w trakcie hospitalizacji (rycina 57).



Rycina 56. Drzewo klasyfikacyjne i regresyjne obrazujące wpływ analizowanych parametrów na wystąpienie jakiegokolwiek spadku eGFR w trakcie pierwszych 48 godzin po angiografii wieńcowej. *Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem, NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B*



Rycina 57. Drzewo klasyfikacyjne i regresyjne obrazujące wpływ analizowanych parametrów na wystąpienie jakiegokolwiek spadku eGFR w okresie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po podaniu środka kontrastowego.

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem NT-proBNP – N końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

### 6.11 ZNACZENIE PROGNOSTYCZNE WYJŚCIOWEJ OSZACOWANEJ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ NA WYSTĄPIENIE OSTREGO USZKODZENIA NEREK WYWOŁANEGO KONTRASTEM W POPULACJI BADANEJ

Po przeanalizowaniu całej populacji chorych, nie uwidoczniło się znamiennej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w wyjściowej oszacowanej wartości filtracji kłębuszkowej pomiędzy pacjentami u których po podaniu SK doszło do rozwinięcia CI-AKI, a tymi bez tego powikłania. Obserwacja ta była zgodna dla wszystkich analizowanych wzorów. Podobny wynik uzyskano analizując początkowe wartości kreatyniny w obu tych podgrupach pacjentów (tabela 25).

Tabela 25. Wpływ wyjściowej wartości filtracji kłębuszkowej oraz kreatyniny na wystąpienie CI-AKI.

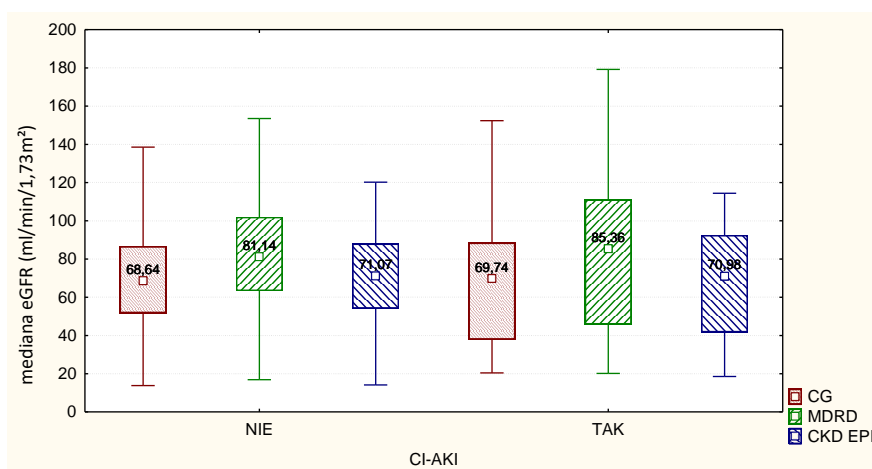
ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENCI KTÓRZY ROZWINĘLI CI-AKI			PACJENCI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max	
Kreatynina (mg/dl)	1,00	0,40	3,10	1,00	0,50	3,20	0,51
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	69,74	20,43	152,40	68,64	13,82	187,32	0,23

MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	85,36	20,12	211,41	81,14	16,83	218,88	0,83
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	70,98	18,57	114,45	71,07	14,17	120,22	0,41

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

Wartości median oszacowanej filtracji kłębuszkowej w populacji bez CI-AKI (obliczone według wzorów CG, MDRD i CKD EPI) były zbliżone do tych w grupie pacjentów z CI-AKI.

Porównanie median eGFR w obu grupach przedstawia rycina 58.



Rycina 58. Mediany eGFR przy przyjęciu do szpitala w grupie pacjentów bez i z CI-AKI w zależności od zastosowanego wzoru.

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

#### 6.11.1 RÓŻNICE W WYJŚCIOWEJ WARTOŚCI eGFR POMIĘDZY POPULACJĄ OBCIĄŻONĄ LUB NIE OSTRYM USZKODZENIEM NEREK WYWOŁANYM KONTRASTEM W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI PACJENTA

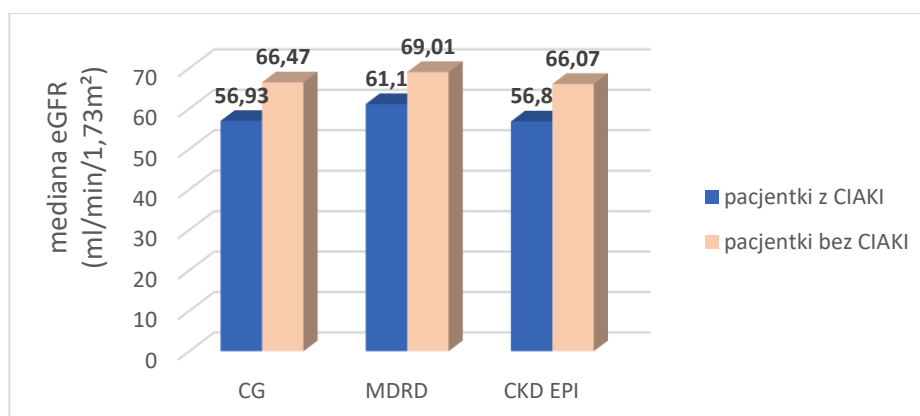
W grupie kobiet zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicę początkowej wartości eGFR pomiędzy chorymi, które po podaniu środka kontrastowego ujawniły lub nie CI-AKI niezależnie od zastosowanego do obliczeń wzoru. Wyjściowe wartości median eGFR były niższe w grupie pacjentek, których hospitalizacja powikłana była ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym kontrastem i wynosiły, dla wzoru CG: (CI-AKI+) 56,93 vs (CI-AKI-) 66,47 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, MDRD: odpowiednio 61,10 vs 69,01 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oraz CKD EPI: 56,80 vs 66,07 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Stwierdzone różnice były wysoce istotne statystycznie. Powyższe zależności przedstawiono w tabeli 26 oraz na rycinie 59.

Tabela 26. Różnice w wyjściowej wartości kreatyniny i filtracji kłębuszkowej oszacowanej za pomocą wzorów CG, CKD EPI i MDRD pomiędzy populacją kobiet z i bez CI-AKI.

ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENTKI, KTÓRE ROZWINĘŁY CI-AKI			PACJENTKI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
Kreatynina (mg/dl)	1,1416	0,500	2,500	0,964	0,400	2,800	0,024814*
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	56,936	20,557	152,397	66,476	13,824	163,254	0,007788*
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	61,108	20,121	139,963	69,013	16,834	178,152	0,019065*
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	56,805	18,574	114,447	66,076	14,172	120,216	0,016636*

\*P<0,05 test Chi-kwadrat

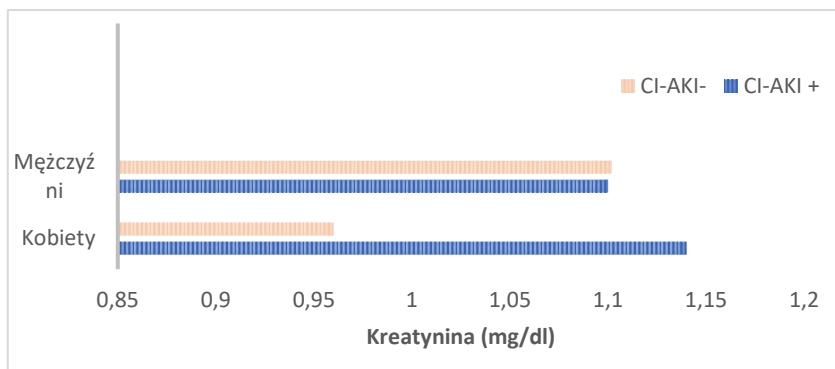
Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem



Rycina 59. Wyjściowe wartości median eGFR oszacowanych na podstawie wzorów CG, MDRD i CKD EPI u kobiet z lub bez CI-AKI.

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

Pacjentki, w badaniach laboratoryjnych wykonanych przed angiografią, różniły się także wartością kreatyniny w surowicy krwi. Te, które rozwinęły CI-AKI wyjściowo charakteryzował znamienne statystycznie wyższy poziom kreatyniny (mediana: 1,14 vs 0,96mg/dl) (rycina 60).



Rycina 60. Wpływ wyjściowej wartości kreatyniny na wystąpienie CI-AKI w trakcie hospitalizacji wśród kobiet i mężczyzn.

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

Wśród mężczyzn nie obserwowano różnicy wartości eGFR ani kreatyniny pomiędzy pacjentami obciążonymi i nieobciążonymi CI-AKI dla wszystkich wzorów stosownych przy obliczaniu eGFR (rycina 60, tabela 27).

Tabela 27. Analiza różnic wyjściowych wartości kreatyniny i filtracji kłębuszkowej (oszacowanych na podstawie wzorów MDRD, CKD EPI, CG) u mężczyzn z i bez CI-AKI.

ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENCI, KTÓRZY ROZWINĘLI CI-AKI			PACJENCI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
Kreatynina (mg/dl)	1,100	0,5000	3,200	1,102	0,500	3,100	0,122016
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	76,569	20,425	143,277	75,094	20,782	187,322	0,694148
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	101,102	24,819	211,413	94,471	25,672	218,878	0,207929
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,726	18,604	112,395	74,430	19,197	118,615	0,460124

\*P<0,05 test Chi-kwadrat

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

#### 6.11.2 RÓŻNICE OSZACOWANEJ WYJŚCIOWEJ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ POMIĘDZY POPULACJĄ OBCIĄŻONĄ LUB NIE ROZWOJEM CI-AKI U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego nie uwidoczniiono różnic ( $p > 0,05$ ) w wartości wyjściowej filtracji kłębuszkowej (wyliczonej na podstawie wzorów: CG, MDRD oraz CKD EPI) u pacjentów, którzy po podaniu SK rozwinęli lub nie CI-AKI (tabela 28). Także analiza wyjściowego poziomu kreatyniny nie umożliwiła

lepszego przewidywania wystąpienia CI-AKI w trakcie hospitalizacji pomiędzy tymi dwoma grupami chorych.

Tabela 28. Wpływ oszacowanej wyjściowej wartości filtracji kłębuszkowej i kreatyniny na rozwój CI-AKI w zależności od zastosowanego wzoru w populacjach chorych z i bez nadciśnienia tętniczego.

ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENCI, KTÓRZY ROZWINĘLI CI-AKI			PACJENCI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>PACJENCI Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,116	0,500	2,400	1,039	0,400	3,100	0,349
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	67,727	20,557	152,397	71,701	13,824	187,322	0,150
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	83,899	23,127	211,413	82,426	16,834	218,878	0,566
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	66,096	21,227	114,447	70,140	14,172	119,753	0,227
<b>PACJENCI BEZ NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,1171	0,600	3,20	1,056	0,500	2,900	0,961
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	78,234	19,908	163,333	76,611	19,833	185,763	0,929
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	86,515	20,121	179,237	86,821	20,393	179,894	0,824
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,121	18,574	112,395	72,744	17,811	120,216	0,9470

\*P<0,05 test Chi-kwadrat

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

### 6.11.3 WPŁYW WYJŚCIOWEJ WARTOŚCI OSZACOWANEJ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ NA WYSTĄPIENIE OSTREGO USZKODZENIA NEREK WYWOŁANEGO KONTRASTEM U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ T2

Również po uwzględnieniu cukrzycy t2 nie uwidoczono różnic w wyjściowej wartości filtracji kłębuszkowej ani kreatyniny pomiędzy podgrupą chorych z i bez CI-AKI, dla wszystkich analizowanych wzorów (tabela 29).

Tabela 29. Wpływ wyjściowej wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej i kreatyniny na rozwój CI-AKI w zależności od zastosowanego wzoru w grupie chorych z lub bez cukrzycy.

ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENCI, KTÓRZY ROZWINĘLI CI-AKI			PACJENCI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>PACJENCI Z CUKRZYCĄ</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,2444	0,600	3,200	1,112	0,500	3,100	0,193819
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	63,560	20,425	132,516	67,000	19,944	165,335	0,485284
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,740	24,819	174,444	77,100	20,393	214,617	0,306988
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60,112	18,604	107,129	65,136	17,81	113,720	0,309380
<b>PACJENCI BEZ CUKRZYCY</b>							
Kreatynina [mg/dl]	1,061	0,500	2,500	1,015	0,400	2,900	0,863073
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	70,834	20,557	152,397	73,309	13,824	187,322	0,348154
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	90,670	20,121	211,413	86,463	16,834	218,878	0,568520
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,539	18,574	114,447	73,305	14,172	120,216	0,847609

\*P<0,05 test Chi-kwadrat

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

#### 6.11.4 WPŁYW WYJŚCIOWEJ WARTOŚCI OSZACOWANEJ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ NA WYSTĄPIENIE OSTREGO USZKODZENIA NEREK WYWOŁANEGO KONTRASTEM U PACJENTÓW OBCIĄŻONYCH LUB NIE NIKOTYNIZMEM

Nie obserwowano znaczenia wyjściowej wartości eGFR ani kreatyniny w rozwoju CI-AKI po uwzględnieniu obciążenia nikotynizmem (tak obecnie jak i w przeszłości) dla wszystkich stosowanych wzorów (tabela 30).

Tabela 30. Wpływ wyjściowej wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej na rozwój CI-AKI w zależności od zastosowanego wzoru u pacjentów obciążonych lub nie nikotynizmem.

ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENCI, KTÓRZY ROZWINĘLI CI-AKI			PACJENCI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>CHORZY NIEPALĄCY</b>							
Kreatynina [mg/dl]	1,169	0,500	3,200	1,071	0,400	3,100	0,287504
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	61,576	20,425	143,277	65,916	13,824	163,254	0,102348
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	77,502	20,121	211,413	77,829	16,834	180,565	0,321135
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	62,257	18,574	110,497	66,482	14,172	119,753	0,194374
<b>NIKOTYNIZM CZYNNY</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,015	0,500	1,900	0,964	0,500	2,000	0,804734
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	80,095	36,458	152,397	82,672	22,793	187,322	0,395238
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	96,276	29,920	179,237	95,168	26,832	218,878	0,988898
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	77,233	28,821	114,447	80,374	23,958	118,615	0,620351
<b>NIKOTYNIZM W WYWIADZIE</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,022	0,700	2,400	1,076	0,500	1,900	0,110434
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	77,867	25,773	103,527	72,752	34,277	144,596	0,275834
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	103,125	34,395	143,803	84,870	44,428	173,896	0,064682
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	79,775	25,975	96,415	71,111	33,264	106,280	0,186965

\*P<0,05 test Chi-kwadrat

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem

#### 6.11.5 RÓŻNICE WYJŚCIOWEJ WARTOŚCI OSZACOWANEJ FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ POMIĘDZY POPULACJĄ OBCIĄŻONĄ LUB NIE ROZWOJEM CI-AKI W ZALEŻNOŚCI OD ROZPOZNANIA GŁÓWNEGO

Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu STEMI, NSTEMI czy UA nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy wartości wyjściowej kreatyniny ani



oszacowanej filtracji kłębuszkowej wyliczonej każdym z badanych wzorów pomiędzy grupą z i bez CI-AKI (tabela 31).

Tabela 31. Wpływ wyjściowej wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej na rozwój CI-AKI w zależności od zastosowanego wzoru u pacjentów z rozpoznaniem STEMI, NSTEMI i UA.

ANALIZOWANA ZMIENNA	PACJENCI, KTÓRZY ROZWINĘLI CI-AKI			PACJENCI BEZ CI-AKI			P
	Mediana	Min.	Max.	Mediana	Min.	Max.	
<b>STEMI</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,148	0,500	3,200	1,021	0,500	2,900	0,702353
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	68,618	20,425	152,397	75,740	13,824	187,322	0,166345
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	85,418	20,121	211,413	89,347	16,834	218,878	0,419329
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	67,515	18,574	114,447	74,896	14,172	118,615	0,262958
<b>NSTEMI</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,118	0,600	2,400	1,082	0,500	2,400	0,805346
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	65,888	20,557	132,516	66,975	19,944	165,335	0,690968
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	81,054	23,127	174,444	79,126	20,393	214,617	0,950454
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	65,995	21,227	107,129	67,071	17,811	120,216	0,762143
<b>UA</b>							
Kreatynina (mg/dl)	1,0571	0,500	1,900	1,0173	0,400	3,100	0,909495
CG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	78,427	32,013	138,63	73,785	20,782	163,251	0,685154
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	97,886	41,783	179,23	85,440	25,672	178,152	0,159291
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	76,486	32,800	112,395	72,723	19,197	119,753	0,457077

\*P<0,05 test Chi-kwadrat

Legenda: CI-AKI- ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem, STEMI- zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI- zawał serca bez uniesienia odcinka ST, - dusznica bolesna niestabilna

## 7. PODSUMOWANIE

1. W analizie całej badanej populacji oszacowane wartości filtracji kłębuszkowej różniły się znamienne pomiędzy uzyskanymi na podstawie wzoru MDRD, a CG i CKD EPI. Mediany oszacowane dzięki formule MDRD były istotnie statystycznie wyższe niż te wyliczone na podstawie pozostałych dwóch formuł ( $p=0,00$ ) i wynosiły odpowiednio  $81,7\text{ml/min/1,73m}^2$ ,  $82,76\text{ml/min/1,73m}^2$  oraz  $77,77\text{ ml/min/1,73m}^2$  w trzech analizowanych okresach hospitalizacji. Natomiast wzory CG i CKD EPI w ocenie eGFR były do siebie zbliżone ( $p=1,00$ ) i wynosiły przed podaniem środka kontrastowego odpowiednio  $68,68$  i  $71,07\text{ ml/min/1,73m}^2$ , w ciągu pierwszych 48 godzin po zabiegu  $69,22$  i  $72,59\text{ ml/min/1,73m}^2$ , a w okresie między 48 godziną i 7 dobą po PCI  $65,63$  i  $69,14\text{ ml/min/1,73m}^2$ .
2. Znamienne wyższe wartości eGFR na podstawie wzoru MDRD obserwowano nie tylko w całej populacji, ale również po uwzględnieniu wieku i płci pacjentów. I tak wśród mężczyzn, w populacji poniżej jak i powyżej 70 roku życia ponownie eGFR wyliczony na podstawie wzoru MDRD osiągał najwyższe wartości. Natomiast wśród kobiet wartości eGFR były do siebie zbliżone, niezależnie od zastosowanej formuły. Tendencje te utrzymywały się w ciągu całej hospitalizacji.
3. Obserwowano wpływ płci i wieku na wartość eGFR niezależnie od zastosowanej do obliczeń formuły. Filtracja kłębuszkowa wyliczona na podstawie trzech wzorów była istotnie wyższa w grupie pacjentów młodszych oraz wśród mężczyzn.
4. Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartościami oszacowanej filtracji kłębuszkowej w trzech różnych okresach hospitalizacji tj. przed badaniem, w czasie pierwszych 48 godzin, ani pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po zabiegu z zastosowaniem SK. Obserwacja zgodna dla wszystkich analizowanych wzorów. Uwidoczniono jednak tendencję do występowania ich najwyższych wartości w ciągu pierwszych 48 godzin po zabiegu co może wskazywać na pozytywny wpływ stosowanego nawodnienia na

funkcję nerek u pacjentów poddanych działaniu radiologicznego środka kontrastowego.

5. Obserwowano najniższe wartości wyjściowej oszacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR) wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu NSTEMI, a najwyższe ze STEMI. Obserwacja ta może wynikać ze starszego wieku chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST oraz dużej ilości chorób współtowarzyszących jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca u tych pacjentów.
6. Wśród 940 pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi z zastosowaniem SK u 88 rozpoznano ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem co stanowiło 9,36% badanej populacji. Nie obserwowano istotnej różnicy w występowaniu CI-AKI w zależności od płci (K - 9,09%, M - 9,74%). U chorych hospitalizowanych z powodu UA znacznie rzadziej (4,01%) dochodziło do rozwoju CI-AKI niż u tych z NSTEMI (12,76%) i STEMI (12,56%).
7. Wśród pacjentów którzy po podaniu SK rozwinęli ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem jedynie w grupie kobiet obserwowano znamienne niższe wyjściowe wartości eGFR, a wyższe kreatyniny. Dla wzoru CG oszacowana filtracja kłębuszkowa wyniosła odpowiednio: 56,93 vs 66,47 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p=0,0078), dla MDRD 61,10 vs 69,01 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p=0,019), a dla wzoru CKD EPI 56,80 vs 66,07 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p=0,017).
8. Wśród pacjentów obciążonych cukrzycą lub/i niewydolnością serca obserwowano przy przyjęciu niższe wartości eGFR (niezależnie od zastosowanego wzoru) w porównaniu z pacjentami bez DM i HF. Natomiast u chorych z HA podobną zależność obserwowano jedynie przy zastosowaniu formuły MDRD. Może to sugerować, aby nie stosować wzoru MDRD do oceny funkcji nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, gdyż w tej populacji zaniża on wartości eGFR.

9. Z uwagi na występowanie wyższych wyjściowych wartości eGFR wśród pacjentów z hipercholesterolemią w wywiadzie, którzy byli leczeni wysokimi dawkami statyn należy rozważyć ochronny wpływ dużych dawek statyn na funkcję nerek w tej populacji. Obserwacja zgodna dla wszystkich analizowanych wzorów. Dokładne wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej wśród pacjentów z i bez hipercholesterolemii wynosiły: dla wzoru CG 89,26 vs 76,04, dla MDRD 79,01 vs 66,50 oraz dla formuły CKD EPI 76,35 vs 63,89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
10. Filtracja kłębuszkowa szacowana za pomocą wzoru CG osiągała istotnie statystycznie wyższe wartości wśród pacjentów z BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> niż u tych z prawidłową masą ciała (odpowiednio 79,06 vs 66,38 ml/min/1,73m<sup>2</sup> p=0,000). Stosując pozostałe dwa równania istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z BMI  $\geq i < 30$  kg/m<sup>2</sup> nie obserwowano dla wzoru MDRD: 80,55 vs 81,77 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a dla CKD EPI: 77,48 vs 71,61 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Potwierdza to doniesienia z literatury, że wzór CG przeszacowuje eGFR u pacjentów z BMI  $> 30$ kg/m<sup>2</sup>, co jest najprawdopodobniej związane z nadmiarem tkanki tłuszczowej, a nie mięśniowej u tych chorych oraz zjawiskiem hiperfiltracji. W związku z powyższym u pacjentów otyłych do oceny funkcji nerek preferencyjnie należy stosować wzory MDRD i CKD EPI.
11. Obserwowano najwyższe wartości eGFR niezależnie od zastosowanego równania wśród czynnych palaczy, a najniższe u pacjentów nigdy niepalących.
12. Nie uwidoczniono wpływu zastosowanego wzoru na zmianę eGFR w trakcie hospitalizacji, a jedynie różnice pomiędzy analizowanymi formułami. Wskazuje to na konieczność obserwacji zmiany funkcji nerek w czasie u danego pacjenta na podstawie tej samej formuły, nie preferując żadnej z nich.
13. Pacjentom podawano trzy różne radiologiczne środki kontrastowe. Najczęściej stosowano jowersol (OPTIRAY) (79,74%), znacznie rzadziej joheksol (OMNIPAQUE) (14,67%), a jodiksanol (VISIPAQUE) zastosowano tylko w 5,59%. Objętość kontrastu Visipaque nie różniła się istotnie w zależności od płci. Pozostałe dwa SK mężczyźni otrzymywali w większej objętości. Różnice te statystycznie istotne były jedynie dla jowersolu (Optiray).

## 8. OGRANICZENIA METODY

Wysunięte w pracy wnioski oparto na analizie danych zebranych retrospektywnie. Stąd nie wszyscy pacjenci mieli dwukrotnie po zabiegu z zastosowaniem SK wykonaną analizę badań laboratoryjnych. Czas pobrania kontrolnych próbek krwi nie był dokładnie określony, a jedynie zawierał się w ramach: pierwszych 48 godzin po zabiegu, a następnie pomiędzy 48 godziną a 7 dobą po podaniu SK.

Pacjenci hospitalizowani byli z przyczyn ostrego zespołu wieńcowego, jednostki chorobowej niejednorodnej pod względem czasu wykonania angiografii wieńcowej. W związku z powyższym nie było ustalonej sztywnej procedury nawodnienia parenteralnego chorych, a jedynie zastosowanie miały wewnętrzne procedury oddziału. Trudności obserwowano także przy próbie ujednoczenia ilości płynów przyjmowanych doustnie przez pacjentów w okresie okołozabiegowym.

Z uwagi na brak analizy diurezy godzinowej nie dokonano pełnej oceny częstości występowania CI-AKI w badanej populacji.

## 9. DYSKUSJA

Populację badaną stanowiło 940 chorych hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Kobiety stanowiły 42% (396 osób), a mężczyźni 58% badanej populacji (544 chorych). Mężczyźni chorowali w młodszym wieku (średnia 64 lata), niż kobiety (średnia 72 lata). Do podobnych obserwacji doszli Regitz-Zagrosek i wsp. którzy opisali, że choroba niedokrwienna serca rozwija się u kobiet około 7-10 lat później niż u mężczyzn [88]. Wykazali także, że w populacji poniżej 60 roku życia zawały tak z uniesieniem jak i bez uniesienia odcinka ST, występują 3-4 razy częściej wśród mężczyzn. Natomiast wśród pacjentów po 75 roku życia przeważają kobiety. W populacji badanej po 70 roku życia kobiety stanowiły 23,62%, a mężczyźni 20,53%, natomiast w populacji młodszej odwrotnie, przeważali mężczyźni 37,34% vs 18,51%.

Na podstawie danych ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych w latach 2003-2009 wynika, że z powodu OZW w ciągu jednego roku w Polsce było hospitalizowanych około 140 000 osób, w tym z powodu UA do szpitala przyjętych zostało 60 000 (42,8%), NSTEMI - 30 000 (21,4%), a z powodu STEMI - 50 000 pacjentów (35,8%). W populacji chorych hospitalizowanych w II Klinice Kardiologii w Poznaniu w latach 2011-2014 było to odpowiednio 37%, 42% i 21%. Większa częstotliwość rozpoznania NSTEMI w badanej grupie może wynikać z charakterystyki populacji objętej rejonizacją w Centrum Medycznym HCP. W tej części Poznania mieszkają ludzie starsi, przez co bardziej schorowani oraz obciążeni licznymi czynnikami ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby niedokrwiennej serca.

Przezskórna angioplastyka wieńcowa jest preferowanym sposobem leczenia ostrych zespołów wieńcowych (u wszystkich pacjentów ze STEMI oraz u hospitalizowanych z powodu NSTEMI-ACS i cechami klinicznymi lub/i wynikami nieinwazyjnych badań dodatkowych wysokiego ryzyka) [87,89, 90-92]. Procedury inwazyjne są jednak obciążone ryzykiem wystąpienia powikłań. Jednym z nich jest ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem (CI-AKI), które jest związane z dotętnicznym podaniem radiologicznych środków kontrastowych [93, 94]. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w STEMI [92] jak i dotyczące rewaskularyzacji mięśnia serca [91, 95] podkreślają konieczność kontroli funkcji nerek przed zabiegami inwazyjnymi. Poza dokładnie zebrany wywiadem, najlepszymi markerami aktualnej funkcji nerek są kreatynina oraz filtracja kłębuszkowa oszacowana na podstawie wzorów matematycznych. Do rekomendowanych formuł należą: MDRD w wersji skróconej, CKD EPI

oraz wzór Cockcrofta-Gaulta [47, 96, 97]. Dane kliniczne wykorzystywane przy szacowaniu filtracji kłębuszkowej za pomocą powyższych równań to: kreatynina, wiek, płeć, masa ciała oraz rasa. W dostępnej literaturze porównującej powyższe metody służące do szacowania eGFR nie wskazano jednoznacznie najlepszej wśród nich. Najstarsza formuła tj. wzór CG powstała na podstawie danych pochodzących tylko od mężczyzn z rozpoznaną już w przeszłości PCHN. Wzór MDRD nie jest odpowiedni dla pacjentów z eGFR >60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, gdyż w zakresie 60-120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nie doszacowuje, a przy filtracji >120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> przeszacowuje jej wartość [50]. Twórcy wzoru CKD EPI Andrew S. Levey i Lesley A. Inker podkreślają, że jest on najdokładniejszy (ang. bias) w zakresie eGFR pomiędzy 60-90 [50]. Jednak z uwagi na młodą populację włączoną do badania (47+/-15lat) trudno bezkrytycznie stosować tę formułę wśród ludzi starszych. Głos w dyskusji zabrali także Pierre Delanaye, Hans Pottel i Rossini Botev przyznając, że zastosowanie wzoru CKD EPI zmniejsza ryzyko błędu w wyliczeniu eGFR przy wartościach powyżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>[98]. W swojej pracy zwrócili jednak uwagę na inny parametr określający przydatność wzoru do oceny funkcji nerek tj. jego precyzję (ang. precision) czyli stopień zgodności między wynikami tego samego parametru uzyskanymi w określonych warunkach z wielokrotnych pomiarów. W obecnej pracy analizowano między innymi zmienność eGFR u pacjentów w czasie hospitalizacji, wówczas to precyzja stosowanego wzoru wydawała się mieć ogromne znaczenie w ocenie przydatności równania do szacowania tego parametru.

Michels i wsp. w badaniu przeprowadzonym w Akademickim Centrum Medycznym w Amsterdamie w latach 2003-2007 porównywali wartości eGFR uzyskane na podstawie wzorów: CG, MDRD oraz CKD EPI do złotego standardu tj. pomiaru filtracji kłębuszkowej przy użyciu 125I - jotalamatu [99]. Analizą objęto 271 pacjentów, których autorzy próbowali na podstawie oszacowanej filtracji kłębuszkowej prawidłowo zakwalifikować do grupy chorych z PCHN, lub nie obciążonych tą cechą. W drugim etapie badania Michels i współpracownicy sprawdzali na podstawie zmierzonego GFR (mGFR) słuszność powyższej decyzji. Najbliższe wartości do mGFR uzyskano na podstawie wzoru CKD EPI. Jego dokładność była w powyższej analizie zbliżona do dokładności wzoru MDRD. Na podstawie równania CKD EPI i MDRD autorzy prawidłowo zaklasyfikowali 69% i 65 % pacjentów. Wzory te odpowiednio zaniżyły wartość eGFR u 23% i 15% pacjentów, a u 8% i odpowiednio 20% ją przeszacowały. Natomiast za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta jedynie 63% pacjentów zostało prawidłowo sklasyfikowanych. W 29% wzór CG zaniżył funkcję nerek, a w 8% ją przeszacował.

Podsumowując, w przeprowadzonej przez autorów badania analizie uwidoczniło się, że najdokładniejszym estymatorem GFR jest wzór CKD EPI. Jednakże różnice w stosunku do wzoru MDRD były nieistotne statystycznie, a jedynie eGFR uzyskany na podstawie wzoru CG odbiegał w istotny sposób od dwóch pozostałych [99]. Podobne obserwacje poczynili Froissart i wsp. porównując eGFR oszacowany poprzez wzory CG i MDRD z mGFR uzyskanym z zastosowaniem (51) Cr-EDTA. Ostatecznie odpowiednio 29,2% i 32,4% badanych było błędnie sklasyfikowanych, gdy formuły CG i MDRD zostały użyte do przydzielenia pacjentów do grupy z i bez PCHN. Wyniki te różniły się od uzyskanych w badaniu własnym. W analizowanej populacji wartości eGFR uzyskane na podstawie wzoru MDRD różniły się znamienne od tych otrzymanych za pomocą formuł CG i CKD EPI, które były do siebie znacząco podobne. Mediany filtracji kłębuszkowej oszacowane za pomocą równania MDRD były najwyższe, a różnica w stosunku do pozostałych formuł była istotna statystycznie ( $p=0,00$ ). Mediany eGFR przy przyjęciu wynosiły: dla wzoru MDRD - 81,70; dla CKD EPI - 71,07 i dla CG - 68,68 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Powyższe zależności utrzymywały się w trakcie całej hospitalizacji. Najprawdopodobniej różnice te należy wiązać ze znacznie młodszym wiekiem populacji z Amsterdamu (średnia wieku 44,3+/-14,5 podobna jak w populacji z badania nad wzorem CKD EPI 47+/-15 lat) vs populacja własna średnia wieku 64 lata. W badaniu własnym liczniejsza niż w pracy Michelisa i wsp. była grupa mężczyzn 58% vs 44%, a to właśnie w badaniu Michaelisa i wsp. w trakcie analizy porównawczej eGFR do mGFR (uzyskanej z zastosowaniem 125I-jotalamatu) wykazano największą dokładność równania MDRD (86,3%) wśród mężczyzn, natomiast wzoru CKD EPI w grupie kobiet (84,3%).

W analizie całej populacji własnej przeprowadzono również ocenę zmienności filtracji kłębuszkowej mierzonej różnymi wzorami przed i dwukrotnie po podaniu SK. Nie uzyskano znamiennej różnicy, a jedynie wykazano kierunek zmian, który był jednakowy dla trzech reguł matematycznych. Wartości najwyższe obserwowano w ciągu 48 godzin po badaniu, a najniższe pomiędzy 48 h a 7 dobą (wartości eGFR przedstawiały się w tych punktach czasowych następująco: dla MDRD 82,76 vs 77,77 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dla równania CKD EPI 72,59 vs 69,14, a dla CG 69,22 vs 65,63 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Wzrost eGFR po zabiegu angiografii wiąże się najprawdopodobniej z intensywnym nawadnianiem chorych w okresie okołozabiegowym. Płyny podawane tak doustnie jak i dożylnie nie tylko nasilają diurezę godzinową, ale także poprzez rozwodnienie stężenia kreatyniny w surowicy krwi obniżają jej poziom przez co wtórnie wzrasta wartość wyliczonego eGFR. Podobną zależność uwidocznili



P.Burchardt, który analizował populację 320 pacjentów poddanych angiografii wieńcowej [94]. W powyższej pracy różnice były statystycznie istotne najprawdopodobniej w związku z planowym trybem wykonywania zabiegów z zastosowaniem SK, gdyż pacjenci hospitalizowani byli z powodu stabilnej choroby wieńcowej. Dawało to możliwość nawodnienia każdego chorego przed zabiegiem inwazyjnym zgodnie z ustaloną procedurą medyczną.

Fizjologiczne zmiany zachodzące wraz z wiekiem w zdrowej nerce (tj. stwardnienie naczyń i kłębuszków nerek, atrofia kanalików oraz włóknienie śródmiąższu) obserwowano w trakcie trwającego w latach 1999-2009 badania przeprowadzonego w Mayo Clinic wśród 1203 żywych dawców nerki. Obecność tych zmian w powyższej populacji wzrastała z 2,7 % w nerkach pacjentów w wieku od 18 do 29 lat, do 73 procent w nerkach od dawców pomiędzy 70 a 77 rokiem życia [100]. Postępująca wraz z wiekiem utrata prawidłowo funkcjonujących nefronów sprawia, że starsi ludzie są bardziej zagrożeni rozwojem przewlekłej choroby nerek. W badaniu własnym uwidoczniło wpływ wieku na filtrację kłębuszkową. Obserwowano znamienne wyższe wartości eGFR u pacjentów poniżej 70 roku życia niż u osób starszych. Zależność ta była zgodna dla wszystkich trzech ocenianych wzorów. I tak przy przyjęciu, filtracja kłębuszkowa oszacowana na podstawie wzoru MDRD w zależności od wieku wyniosła u chorych młodszych 94,14 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vs u tych powyżej 70 r.ż. 64,7ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dla CKD EPI 81,84 vs 55,28ml/min/1,73m<sup>2</sup> oraz dla CG 82,34 vs 50,54 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p=0,00). Podobne wyniki w swojej pracy otrzymali Froissart i wsp. W analizowanej przez nich populacji pacjenci po 65 r.ż. charakteryzowali się niższymi wartościami eGFR niż młodsi (45,2 +/- 24,3 wobec 67,4 +/- 33,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [101]. W obserwacji własnej w obu podgrupach ponownie najwyższe wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej uzyskano z zastosowaniem wzoru MDRD (różnica znamienna statystycznie), a najniższe przy udziale wzoru CG. Jednakże różnice pomiędzy wzorem CKD EPI, a CG były istotne tylko w grupie chorych powyżej 70 r.ż. Podobne obserwacje poczynili Dharmarajan i wsp. pośród 535 starszych pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej choroby niezwiązanej z niewydolnością nerek. Wykazali, że oceniane przez nich wzory (MDRD, CKD EPI oraz CG) prawie w identyczny sposób szacują eGFR u pacjentów poniżej 70 r.ż. (p=0,989). Natomiast w trakcie analizy podgrupy w wieku 70-104 lata wzór CG systematycznie wykazywał najniższe wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej (p<0,0005)[102]. W analizie własnej powyższe zależności były niezmiennie w trakcie całej hospitalizacji i niezależne od płci. Zaobserwowano również największy wpływ

wieku na wyjściowy eGFR uzyskany z zastosowaniem wzoru CG ( $r_s = -0,730$ ), a najmniejszy dla formuły MDRD ( $r_s = -0,522$ ).

Również płeć była bardzo silną cechą dzielącą analizowaną populację. Wśród mężczyzn niezależnie od zastosowanego wzoru czy okresu w którym badano filtrację kłębuszkową jej wartości były znamienne wyższe niż w grupie kobiet. Podobne wyniki otrzymali Froissart i wsp. W analizowanej przez nich populacji również mężczyźni mieli wyższe wartości eGFR niż kobiety ( $65,8 \pm 33,8$  vs  $57,9 \pm 31,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ) [101].

W badaniu własnym na wyjściowy poziom eGFR istotny wpływ miały następujące parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, NT-proBNP oraz CRP w surowicy krwi. Prawidłowe stężenie hemoglobiny rozumiane jako brak niedokrwistości w badaniach laboratoryjnych koreluje z dobrą filtracją kłębuszkową poprzez wpływ na prawidłową perfuzję nerek. Jest to zgodne z obserwacją grupy Mohanrama, która w populacji 1513 pacjentów z cukrzycą t2 wykazała, że nawet łagodna niedokrwistość (HGB  $< 13,8$  g/dL) jest czynnikiem zwiększającym ryzyko progresji niewydolności nerek [103].

Wśród pacjentów z niewydolnością serca (ujemna korelacja NT-proBNP z eGFR) wykazałam znamienne niższe wartości eGFR niezależnie od zastosowanego wzoru. Podobną obserwację poczynili Cody i wsp.[104]. Po przeanalizowaniu 34 pacjentów z przewlekłą zastoinową niewydolnością serca pozostających w II-IV klasie NYYHA autorzy ci wykazali znaczne upośledzenie filtracji kłębuszkowej, które wynikało w dużej mierze ze spadku rzutu serca (istotna dodatnia korelacja GFR z indeksem sercowym  $r = 0,353$ ;  $p < 0,05$ ) oraz wzrostu ogólnoustrojowego oporu naczyniowego ( $r = -0,390$ ;  $p < 0,03$ ). W łożysku naczyń nerkowych za wzrost oporu odpowiadał skurcz tętniczek doprowadzających [104].

Podwyższone wartości CRP wiązały się w pracy własnej z niższą oszacowaną na podstawie wszystkich wzorów filtracją kłębuszkową. Podobną obserwację przeprowadzili Tsuchikura i wsp., którzy poddali analizie 182 pacjentów z eGFR pomiędzy 89 a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Autorzy tej pracy do obliczeń eGFR stosowali wzór MDRD. W grupie pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową wykazali znacząco wyższe wartości CRP, a w całej populacji odwrotną korelację pomiędzy CRP a eGFR (Sperman's  $r = -0,254$ ;  $p < 0,001$ )[105]. Rozkład korelacji CRP i eGFR uzyskanej w analizie własnej dla wzorów: MDRD i CG  $r_s = -0,189$ , a CKD EPI  $r_s = -0,208$ ).

Ostry zespół wieńcowy jest rozpoznaniem niejednorodnym. Dlatego też oceniono wpływ rozpoznania głównego na wartości eGFR przy przyjęciu. Stwierdzono, że najniższe

wartości filtracji kłębuszkowej występowały u pacjentów hospitalizowanych z powodu NSTEMI. Różnice te były wysoce istotne statystycznie. Wpływ na powyższą obserwację mają różnice danych klinicznych pacjentów w tych podgrupach. Pacjenci z NSTEMI byli najstarsi. Jest to grupa obciążona licznymi chorobami współwystępującymi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze, przez co przyjmująca w większej ilości leki mające ujemny wpływ na funkcję nerek. Obserwowano silną tendencję do występowania najwyższych wartości eGFR wśród pacjentów ze STEMI, którzy w wielu analizach byli pacjentami młodszymi, a choroby współtowarzyszące jak np. cukrzyca występowały u nich znacznie rzadziej. Podobne obserwacje poczyniono w trakcie analizy wieku populacji z badania TRITON-TIMI 38. W powyższej pracy pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST byli młodsi - średnia wieku 58 vs NSTEMI-ACS 61, a w populacji PLATO odpowiednio 59 vs 62 lata) [106]. W badaniu własnym w każdej z subpopulacji (STEMI, NSTEMI i UA) najwyższe wartości eGFR otrzymywano przy użyciu wzoru MDRD.

Tak cukrzyca jak i nadciśnienie tętnicze należą do głównych czynników ryzyka uszkodzenia funkcji nerek. Coresh i wsp. wykazali, że pacjenci obciążeni w wywiadzie nadciśnieniem tętniczym lub/i cukrzycą t2 mają częściej upośledzoną funkcję nerek [107]. W badaniu własnym wykazano wpływ nadciśnienia tętniczego jedynie na eGFR wyliczony za pomocą wzoru MDRD. Wartości te były istotnie ( $p=0,02$ ) niższe w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym eGFR  $78,61\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , niż u osób zdrowych eGFR  $86,69\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . W obserwacji własnej pacjenci z rozpoznaną cukrzycą charakteryzowali się niższymi wartościami filtracji kłębuszkowej niezależnie od wzoru użytego do oceny eGFR. Różnice te były wysoce istotne statystycznie ( $p<0,05$ ).

W analizie własnej wykazano niezależnie od zastosowanego wzoru wyższe wyjściowe wartości eGFR u pacjentów z hipercholesterolemią w wywiadzie. Możliwe, że jest to dowód na ochronny wpływ statyn na funkcję nerek w populacji ogólnej. W badaniu PRATO-ASC przedstawionym przez Leonciniego i wsp. porównano 543 pacjentów hospitalizowanych z powodu NSTEMI-ACS (w tym 92% pacjentów z NSTEMI), którzy zostali zakwalifikowani do leczenia według wczesnej strategii inwazyjnej. Chorzy ci nigdy dotąd nie przyjmowali statyn, a w chwili przyjęcia mieli oceniony cholesterol całkowity  $>200\text{mg}/\text{dl}$ . Podzielono ich na dwie grupy. Pierwsza bezpośrednio przed angiografią wieńcową otrzymała 40 mg rosuwastatyny, a następnie w dawce 20 mg/dobę. W drugiej pacjenci nie otrzymywali statyny w trakcie całej hospitalizacji. Po przeanalizowaniu danych wykazano, że rosuwastatyna zmniejszyła ryzyko

wystąpienia CI-AKI z 15,1 % w grupie bez leku do 6,7% wśród pacjentów, którzy go otrzymywali [108].

W badanej populacji wykazano, że pacjenci aktualnie palący papierosy mieli najwyższe wartości filtracji kłębuszkowej przy przyjęciu do szpitala. Na tę obserwację nie wpływał rodzaj zastosowanego do obliczeń wzoru. Wykazano także istotną statystycznie różnicę pomiędzy pacjentami palącymi w wywiadzie i osobami nigdy nie obciążonymi nałogiem ( $p=0,01$ ). Pacjenci niepalący mieli najniższy eGFR przed podaniem SK (uzyskany na podstawie wzorów MDRD, CKD EPI oraz CG). Barbash i wsp. po przeanalizowaniu populacji z badania GUSTO-I opisali mechanizm „paradoksu palacza”. Pacjenci obciążeni nałogiem byli młodsi średnio o 11 lat, mieli mniej chorób współistniejących (przez co przyjmowali mniej leków mających wpływ na eGFR), a miażdżycy naczyń wieńcowych była mniej zaawansowana [109]. Wpływ nikotynizmu na funkcję nerek oceniali także Nobuyuki Miyatake i wsp. wśród 285 japońskich zdrowych mężczyzn (w wieku  $43,5 \pm 8,2$  lat). W ciągu 5 lat obserwacji zauważyli oni znacznie szybszy spadek eGFR wśród pacjentów niepalących ( $-4,97 \pm 12,05$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) niż w grupie palaczy ( $-1,90 \pm 12,31$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>) [110]. Na początku badania nie stwierdzono różnicy pomiędzy eGFR oszacowanym w obu analizowanych podgrupach.

W pracy własnej największy wpływ masy ciała na wartość filtracji kłębuszkowej wykazano przy zastosowaniu wzoru CG. Podobną obserwację przeprowadzili w swojej populacji Froissart i wsp. Obserwowali oni najwyższe bezwzględne odchylenie w pomiarach eGFR na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta u pacjentów z wyższą masą ciała lub BMI. U pacjentów otyłych najwyższą dokładność zapewniały formuły MDRD (97%) i CKD EPI (87%). Wśród pacjentów z nadwagą najwyższą dokładnością cechował się wzór CKD EPI (85,7%) porównywalnie do formuły MDRD (77,6%). Wzór CG był najmniej dokładny w tej grupie badanych tj. 51,1% [101]. W pracy własnej u osób otyłych oszacowana filtracja kłębuszkowa według formuły CG była znamienne wyższa niż u osób z prawidłową masą ciała i nadwagą. Może wiązać się to ze zjawiskiem hiperfiltracji opisanym przez Delanaye’go u około 30% otyłych pacjentów [46]. Oceniając wpływ masy ciała, wzrostu oraz BMI na obliczenia wykonywane za pomocą wzoru MDRD i CKD EPI obserwowano natomiast tendencję odwrotną. W populacji analizowanej przez Froissarta i wsp. pacjenci z wyższą masą ciała również mieli niższy eGFR oszacowany na podstawie wzoru MDRD, a każdemu zwiększeniu masy ciała o 1kg odpowiadał o 0,23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niższy eGFR. Powyżsi badacze wykazali w podgrupie o prawidłowej masie ciała podobną dokładność wzorów Cockcrofta Gaulta i

CKD EPI (71,4%), prawie taką samą jak wzoru MDRD (69,0%,  $p=1,00$ ). U pacjentów z niedowagą wzór Cockcrofta-Gaulta miał najwyższą dokładność (80,0%) [101].

CI-AKI jest jedną z najczęstszych przyczyn ostrej niewydolności nerek do której rozwoju dochodzi w trakcie hospitalizacji (zaraz po nefropatii związanej ze wstrząsem oligowolemicznym i z zabiegami chirurgicznymi) [89, 111]. W populacji ogólnej ryzyko wystąpienia CI-AKI obserwowano z częstością od 0,6 do 23% [112]. Wśród procedur medycznych z zastosowaniem SK, to właśnie angiografia wieńcowa z lub bez angioplastyki jest najczęstszą przyczyną CI-AKI [89]. Małyszko i wsp. opisali, że nefropatia pokontrastowa występuje u 3-16,5% pacjentów po koronarografii wykonanej tak z powodu OZW jak i w trybie planowym [113]. W populacji własnej CI-AKI obserwowano u 88 chorych (tj. 9,36%). U pacjentów z UA znacznie rzadziej (4,01%) dochodziło do rozwoju ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem niż u tych hospitalizowanych z powodu NSTEMI (12,76 %) i STEMI (12,56 %). Wśród 2968 pacjentów należących do subpopulacji HORIZONS-AMI CI-AKI stwierdzono aż w 16,1% (479/2968 pacjentów), a wśród grupy chorych analizowanych przez P. Burchardta (angiografia wykonana planowo) jedynie w 0,6% [94].

Najczęściej ostra pokontrastowa niewydolność nerek to uszkodzenie przemijające, powodujące wydłużenie okresu hospitalizacji. Może jednak, głównie wśród pacjentów z wcześniej rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek doprowadzić do ich trwałego uszkodzenia wymagającego leczenia nerkozastępczego. Pacjenci, u których doszło do istotnego pogorszenia funkcji nerek mają także wyższe ryzyko ciężkiego krwawienia, udaru mózgu niewydolności oddechowej czy sepsy [114, 115]. Według Pangilinan chorzy, u których doszło do rozwoju CI-AKI mieli wyższe ryzyko zgonu w ciągu roku i 5-lat po zabiegu (odpowiednio 12,1 i 44,6 %) w porównaniu do populacji bez CI-AKI 3,7 i 14,5 % [93]. W analizie badania HORIZONS-AMI również wśród pacjentów z CI-AKI uwidoczono wyższe wskaźniki śmiertelności po 30 dniach (8,0 vs 0,9%;  $p < 0,0001$ ) i 3 latach po podaniu SK (16,2 vs. 4,5%;  $p < 0,0001$ ) [116].

Znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia CI-AKI są : starszy wiek pacjentów, wcześniej rozpoznana przewlekła choroba nerek, cukrzyca (a w szczególności nefropatia cukrzycowa), zmniejszona funkcja skurczowa lewej komory, zaawansowana niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, wstrząs, objętość i rodzaj zastosowanego SK, jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych, niedociśnienie, odwodnienie, hipalbuminemia, niedokrwistość (u mężczyzn hematokryt  $< 39\%$ , a u kobiet  $< 36\%$ ) [113, 117] oraz stosowanie IABP [118]. Leavy

w swojej analizie ukazał, że wyjściowa kreatynina nie jest wystarczająco wiarygodnym parametrem do identyfikacji pacjentów zagrożonych rozwojem ostrej niewydolności nerek [48]. Dzieje się tak, ponieważ wartość kreatyniny w surowicy zmienia się w zależności od wieku, masy mięśniowej i płci. Autor zaleca by w celu dokładnej oceny czynności nerek analizować klirens kreatyniny. Z uwagi na brak praktycznej możliwości mierzenia bezpośrednio GFR, uznał za wystarczające oszacowanie go na podstawie równań matematycznych. Autorzy analizy badania HORIZONS-AMI wykazali, że szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR uzyskany na podstawie wzoru CG) wynoszący  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  był wiarygodnym punktem odcięcia dla identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju CI-AKI. Dlatego też zalecają obliczanie eGFR przed podaniem radiologicznego SK w celu oceny ryzyka pogorszenia funkcji nerek [116]. W pracy własnej po przeanalizowaniu całej populacji chorych, nie uwidoczniło się znamiennej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w wyjściowej wartości filtracji kłębuszkowej, ani poziomie kreatyniny pomiędzy pacjentami, u których po podaniu SK doszło do rozwinięcia ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem, a tymi bez tego powikłania. Brak różnic obserwowano także po uwzględnieniu podziału z uwagi na obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy rozpoznania głównego. Jedynie u kobiet wyjściowe wartości eGFR były znamienne niższe, a kreatyniny wyższe u pacjentów z CI-AKI niż bez tego powikłania. Podobnej zależności w grupie mężczyzn nie obserwowano.

W trakcie analizy własnej wykazano zgodność kierunku zmian filtracji kłębuszkowej szacowanej za pomocą wzorów MDRD, CKD EPI oraz CG. Oceniono wystąpienie jakiegokolwiek spadku eGFR po podaniu SK. Analizy dokonano dwukrotnie. W trakcie pierwszych 48 godzin od podania SK jakiegokolwiek spadek eGFR obserwowano u 34,3% populacji, natomiast w okresie późniejszym aż u 42,2% chorych. Głównym parametrem, który okazał się mieć związek ze zmniejszeniem wartości filtracji kłębuszkowej w trakcie całej hospitalizacji było rozpoznanie CI-AKI. Ponadto, gdy spadek eGFR następował w pierwszych 48 godzinach od podania SK wyjściowy poziom kreatyniny  $> 0,85 \text{ mg/dl}$  lub/i NT-proBNP powyżej  $10443,5 \text{ pg/ml}$  były wiarygodnymi punktami odcięcia dla identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem pogorszenia funkcji nerek ocenianym poprzez spadek oszacowanej filtracji kłębuszkowej. Natomiast w okresie późniejszym wyjściowy poziom NT-proBNP tym razem ponad  $13477,5 \text{ pg/ml}$  lub/i wystąpienie napadu migotania przedsionków w trakcie hospitalizacji dobrze korelowały ze spadkiem eGFR w trakcie hospitalizacji.

W pracy własnej nie wykazano przewagi żadnego ze stosowanych do oceny filtracji kłębuszkowej wzorów wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli poddani angiografii z lub bez angioplastyki wieńcowej z zastosowaniem środka kontrastowego. Potrzebne są dalsze prace nad uzyskaniem nowych bardziej precyzyjnych metod umożliwiających ocenę niewielkich nawet zmian filtracji kłębuszkowej w trakcie hospitalizacji.

## 10. WNIOSKI

- 1 U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli leczeni interwencyjnie oszacowane na podstawie wzoru MDRD wartości filtracji kłębuszkowej były w całym okresie obserwacji istotnie wyższe w porównaniu do wartości oszacowanych wzorami CG i CKD EPI.
- 2 Filtracja kłębuszkowa wyliczona wyjściowo na podstawie wzorów MDRD, CG i CKD EPI była istotnie wyższa u mężczyzn oraz w grupie pacjentów młodszych (pomimo stosowania w analizowanych równaniach współczynników korelujących powyższe dane), a także u aktualnych palaczy tytoniu oraz/i chorych z hipercholesterolemią w wywiadzie, którzy byli leczeni wysokimi dawkami statyn.
- 3 Filtracja kłębuszkowa wyliczona wyjściowo na podstawie wzorów MDRD, CG i CKD EPI była istotnie niższa u chorych z cukrzycą, niewydolnością serca oraz u pacjentów nigdy nie palących papierosów.
- 4 Wśród pacjentów z otyłością filtracja kłębuszkowa szacowana wyjściowo za pomocą wzoru CG osiągała istotnie wyższe wartości niż gdy stosowano wzory MDRD i CKD EPI.
- 5 U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli leczeni interwencyjnie wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej, niezależnie od zastosowanego wzoru, nie zmieniały się istotnie w czasie hospitalizacji.
- 6 U pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym kontrastem jedynie w grupie kobiet obserwowano wyjściowo znamienne niższe wartości eGFR, niezależnie od zastosowanego do obliczeń wzoru.



## 11. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Pomimo ewidentnych korzyści z nowoczesnego podejścia do leczenia zawałów serca i niestabilnej dusznicy bolesnej nie można nie zauważyć ryzyka wystąpienia powikłań tak okołoproceduralnych jak i odległych w czasie. Wykazano, że działania niepożądane związane z przeprowadzaniem koronarografii i koronaroplastyki wynoszą od 1% do 7%. Stosowane do badań radiologiczne środki kontrastowe mogą spowodować uszkodzenie wielu narządów, w tym ostre uszkodzenie nerek wywołane kontrastem (CI-AKI).

W praktyce klinicznej, oceny funkcji nerek najczęściej dokonujemy poprzez pomiar stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz szacując za pomocą równań matematycznych filtrację kłębuszkową, używając do tego trzech formuł tj. wzoru Cockcrofta- Gaulta, MDRD oraz CKD EPI.

Celem pracy była retrospektywna ocena pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych interwencyjnie, a w szczególności porównanie szacunkowych metod oceny filtracji kłębuszkowej za pomocą wzorów CG, MDRD i CKD EPI. Ponadto oceniano wpływ wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych tak na wyjściową wartość eGFR jak i na jej zmianę w trakcie hospitalizacji w zależności od metody jej oznaczania. Dodatkowym celem pracy była obserwacja prognostycznej wartości wyjściowego eGFR w rozwoju CI-AKI w zależności od zastosowanego wzoru.

W badaniu analizowano retrospektywnie dokumentację 940 pacjentów hospitalizowanych kolejno w II Klinice Kardiologii UM w Poznaniu z powodu OZW w latach 2011-2014. Chorzy byli poddani leczeniu zabiegowemu z zastosowaniem środka kontrastowego. U wszystkich pacjentów pierwszą analizę krwi (w tym bezwzględnie ocena kreatyniny i eGFR) wykonywano w ciągu 24 godzin przed angiografią wieńcową. Kontrolę laboratoryjnych parametrów nerkowych dokonywano w okresie pierwszych 48 godzin lub/i w ciągu 7 dni po zastosowaniu SK. Analizie statystycznej poddano wybrane z dokumentacji medycznej dane i parametry, które mają udowodniony lub potencjalny wpływ na szacowaną filtrację kłębuszkową tj.: badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne, 12-to odprowadzeniowy spoczynkowy EKG, badanie echokardiograficzne, badanie z zakresu kardiologii inwazyjnej, zastosowaną farmakoterapię oraz choroby współwystępujące w trakcie hospitalizacji tj.: infekcje oraz zaburzenia rytmu serca.

Na podstawie przeprowadzonych analiz, wśród pacjentów z OZW leczonych interwencyjnie

uwidoczono, że wyjściowe wartości filtracji kłębuszkowej uzyskane na podstawie wzoru MDRD były znamienne wyższe w porównaniu do wartości oszacowanych z zastosowaniem formuł CG i CKD EPI. Jedynie wśród pacjentów otyłych wyższe wartości obserwowano przy zastosowaniu wzoru CG.

Wyjściowa filtracja kłębuszkowa uzyskana na podstawie wszystkich trzech wzorów była istotnie wyższa u mężczyzn, w grupie pacjentów młodszych, u aktualnych palaczy tytoniu oraz chorych z hipercholesterolemią w wywiadzie, którzy byli leczeni wysokimi dawkami statyn. Natomiast wartości niższe obserwowano u chorych z cukrzycą, niewydolnością serca u pacjentów przyjętych z rozpoznaniem zawału serca bez uniesienia ST oraz u chorych którzy nigdy nie palili papierosów.

W populacji chorych z OZW po przeprowadzeniu leczenia interwencyjnego z podaniem środka kontrastowego nie obserwowano w trakcie hospitalizacji zmiany wartości oszacowanej filtracji kłębuszkowej, niezależnie od zastosowanego wzoru.

Wykazano, że wśród pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym kontrastem jedynie w populacji kobiet obserwowano wyjściowo znamienne wyższe wartości kreatyniny oraz niższe eGFR niezależnie od zastosowanej do obliczeń formuły.

## 12. SUMMARY

Despite clear advantages of a modern attitude towards the treatment of myocardial infarction and unstable angina, the risk of procedure-related complications as well as those likely to occur in the future cannot go unnoticed. It has been revealed that the adverse effects associated with performing coronary arteriography and percutaneous coronary intervention range from 1% to 7%. Contrast media used in radiological tests may lead to injuries of many organs, including contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI).

In clinical practice, we usually test renal function by measuring the creatinine levels in blood serum and by applying mathematical equations to assess glomerular filtration rate. The most commonly used equations are as follows: the Cockcroft Gault, MDRD and CKD EPI.

The aim of the study was the retrospective analysis of patients with acute coronary syndrome undergoing an interventional procedure, in particular the comparison of the estimated assessment methods of glomerular filtration rate when applying the CG, MDRD and CKD EPI equations. Moreover, the influence of the chosen clinical and laboratory parameters both on the baseline eGFR value as well as on its variation during hospitalization dependent on the method of its marking was also evaluated. The paper additionally presents the prognostic observation of the baseline eGFR value in the development of CI-AKI dependent on the equation applied.

In the study, the medical records of 940 patients with acute coronary syndrome hospitalized during 2011-2014 in the II Department of Cardiology, Poznan University of Medical Sciences were investigated retrospectively. The patients underwent an interventional procedure with the use of contrast media.

In all the patients, the first blood analysis, primarily the creatinine level and eGFR, was performed within 24 hours before coronary angiography. The laboratory monitoring of renal function was made within the first 48 hours or/ and within 7 days after contrast media were applied.

On the grounds of the analyses performed, among the patients with acute coronary syndrome after the procedure with the use of contrast media, it has been revealed that the baseline values of glomerular filtration rate obtained by the MDRD equation were significantly higher when compared with those established by the CG and CKD EPI ones. Only in patients with obesity higher values were observed when the CG equation was used.

The baseline glomerular filtration rate calculated by all three equations was significantly higher

in men, cigarette smokers, younger patients, and patients with history of hypercholesterolemia who were treated with high doses of statins. Lower values, however, were demonstrated in patients with diabetes, cardiac insufficiency, and in the group of patients admitted to hospital with non-ST-elevation myocardial infarction. In patients with acute coronary syndrome after the interventional procedure with the use of contrast media no changes in values of estimated glomerular filtration rate were observed during hospitalization, irrespective of the equation used.

It has been shown that in patients with contrast-induced acute *kidney* injury, only in the population of women the significantly higher baseline values of creatinine and lower eGFR were revealed, irrespective of the equation used for calculations.

## 13. PIŚMIENICTWO

1. Zdrojewski, T., et al., [A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population]. *Kardiol Pol*, 2015. **73**(10): p. 958-61.
2. Nichols, M., et al., *Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(42): p. 2929.
3. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2017. **135**(10): p. e146-e603.
4. Ford, E.S., et al., *Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(23): p. 2388-98.
5. Levi, F., et al., *Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world*. *Heart*, 2002. **88**(2): p. 119-24.
6. Mockel, M., et al., *Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(6): p. 369-76.
7. Body, R., et al., *Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay*. *Ann Clin Biochem*, 2015. **52**(Pt 5): p. 543-9.
8. Bandstein, N., et al., *Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(23): p. 2569-78.
9. *Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *Circulation*, 1994. **89**(4): p. 1545-56.
10. Cannon, C.P., et al., *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(25): p. 1879-87.
11. *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet*, 1999. **354**(9180): p. 708-15.
12. O'Gara, P.T., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2013. **127**(4): p. e362-425.
13. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2017.
14. Pedersen, F., et al., *Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(20): p. 2101-8.
15. Fokkema, M.L., et al., *Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry)*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(12): p. 1222-30.
16. Anderson, J.L., L.A. Karagounis, and R.M. Califf, *Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 1996. **78**(1): p. 1-8.
17. Widimsky, P., et al., *Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(8): p. 943-57.
18. McManus, D.D., et al., *Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI*. *Am J Med*, 2011. **124**(1): p. 40-7.
19. Jernberg, T., et al., *Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction*. *JAMA*, 2011. **305**(16): p. 1677-84.

20. Jobs, A., H., et al., [ESC guidelines 2015. Non-ST-elevation acute coronary syndrome]. Herz, 2015. **40**(8): p. 1027-33.
21. Bavry, A.A., et al., *Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(7): p. 1319-25.
22. Gysel, C., [The revolution of "De Motu Cordis" (1628) William Harvey]]. Rev Belge Med Dent, 1978. **33**(2): p. 159-74.
23. Sette, P., R.M. Dorizzi, and A.M. Azzini, *Vascular access: an historical perspective from Sir William Harvey to the 1956 Nobel prize to Andre F. Cournand, Werner Forssmann, and Dickinson W. Richards*. J Vasc Access, 2012. **13**(2): p. 137-44.
24. Packy, L.M., et al.,- *A Nobel Prize Winner and His Political Attitude before and after 1945*. Urol Int, 2016. **96**(4): p. 379-85.
25. Gruntzig, A.R., et al., *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. N Engl J Med, 1979. **301**(2): p. 61-8.
26. Sigwart, U., et al., *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N Engl J Med, 1987. **316**(12): p. 701-6.
27. Johnson, L.W., et al., *Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1989. **17**(1): p. 5-10.
28. Kennedy, J.W., et al., *Mortality related to cardiac catheterization and angiography*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1982. **8**(4): p. 323-40.
29. Epstein, A.J., et al., *Hospital percutaneous coronary intervention volume and patient mortality, 1998 to 2000: does the evidence support current procedure volume minimums?* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1755-62.
30. Zeymer, U., et al., *Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK)*. Eur Heart J, 2004. **25**(4): p. 322-8.
31. Plourde, G., et al., *Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2015. **386**(10009): p. 2192-203.
32. Anderson, H.V., et al., *A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR)*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(7): p. 1096-103.
33. Levine, G.N., et al., *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. Circulation, 2011. **124**(23): p. 2574-609.
34. Yamaguchi, J., et al., *Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry)*. Am J Cardiol, 2004. **93**(12): p. 1526-8.
35. Eng, J., et al., *Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2016. **164**(6): p. 417-24.
36. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate*. N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2473-83.
37. Antczak, A.M., et al., *Wielka Interna. Tom I Nefrologia 2009*. 2009. 19-64.
38. Jones, C.A., et al., *Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(6): p. 992-9.
39. Levey, A.S., *Measurement of renal function in chronic renal disease*. Kidney Int, 1990. **38**(1): p. 167-84.

40. Shemesh, O., et al., *Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients*. *Kidney Int*, 1985. **28**(5): p. 830-8.
41. Herget-Rosenthal, S., et al., *Early detection of acute renal failure by serum cystatin C*. *Kidney Int*, 2004. **66**(3): p. 1115-22.
42. Rahn, K.H., et al., *How to assess glomerular function and damage in humans*. *J Hypertens*, 1999. **17**(3): p. 309-17.
43. Brandstrom, E., et al., *GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe*. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. **13**(5): p. 1176-82.
44. Stevens, L.A., et al., *Measurement of kidney function*. *Med Clin North Am*, 2005. **89**(3): p. 457-73.
45. Cockcroft, D.W. , et al., *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
46. Delanaye, P., et al., *Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading: concept and example*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(10): p. 2024-8.
47. Stevens, L.A., et al., *Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>*. *Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(3): p. 486-95.
48. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.
49. Cartet-Farnier, E., et al., *Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients*. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017. **31**(1): p. 110-119.
50. Inker, L.A., et al., *Pro: Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now*. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. **28**(6): p. 1390-6.
51. Andrassy, K.M., *Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'*. *Kidney Int*, 2013. **84**(3): p. 622-3.
52. van den Brand, J.A., et al., *Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(10): p. 3176-81.
53. Schaeffner, E.S., et al., *Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older*. *Ann Intern Med*, 2012. **157**(7): p. 471-81.
54. Glasscock, R.J., et al., *Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease*. *Nephron*, 2016. **134**(1): p. 25-9.
55. Glasscock, R.J. , et al., *The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli*. *Kidney Int*, 2012. **82**(3): p. 270-7.
56. Fox, C.S., et al., *Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population*. *JAMA*, 2004. **291**(7): p. 844-50.
57. Weiner, D.E., et al., *CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study*. *BMC Nephrol*, 2009. **10**: p. 26.
58. Inker, L.A., et al., *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD*. *Am J Kidney Dis*, 2014. **63**(5): p. 713-35.
59. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. *Crit Care*, 2004. **8**(4): p. R204-12.
60. Eckardt, K.U., et al., *Kidney disease: improving global outcomes*. *Nat Rev Nephrol*, 2009. **5**(11): p. 650-7.
61. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. *Crit Care*, 2007. **11**(2): p. R31.
62. Zdrojewski, Z., *[Current methods in prevention and treatment of acute renal failure]*. *Przeegl Epidemiol*, 2002. **56 Suppl 4**: p. 3-11.

63. Shoukat, S., et al., *Contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. *Cardiol Res Pract*, 2010. **2010**.
64. Aspelin, P., et al., *Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(6): p. 491-9.
65. Heinrich, M.C., et al., *Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Radiology*, 2009. **250**(1): p. 68-86.
66. Solomon, R.J., et al., *Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect?* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(7): p. 1162-9.
67. Rudnick, M.R., et al., *Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review*. *Am J Kidney Dis*, 1994. **24**(4): p. 713-27.
68. Rich, M.W., et al., *Crecelius, Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study*. *Arch Intern Med*, 1990. **150**(6): p. 1237-42.
69. Rihal, C.S., et al., *Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention*. *Circulation*, 2002. **105**(19): p. 2259-64.
70. Bartorelli, A., L. t al., *Contrast-induced nephropathy*. *J Interv Cardiol*, 2008. **21**(1): p. 74-85.
71. Giacoppo, D., et al., *Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on Short- and Long-Term Outcomes: Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(8): p. e002475.
72. Weisbord, S.D., et al., *Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(10): p. 2871-7.
73. Persson, P.B., P. Hansell, and P. Liss, *Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy*. *Kidney Int*, 2005. **68**(1): p. 14-22.
74. Weisberg, L.S., et al., *Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction*. *Kidney Int*, 1992. **41**(5): p. 1408-15.
75. Cantley, L.G., et al., *Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction*. *Kidney Int*, 1993. **44**(6): p. 1217-23.
76. Pflueger, A., et al., *Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus*. *Mayo Clin Proc*, 2000. **75**(12): p. 1275-83.
77. Tao, Y., et al., *Proteinuria as an independent risk factor for contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with stroke undergoing cerebral angiography*. *J Neurointerv Surg*, 2017. **9**(5): p. 445-448.
78. Piskinpasa, S., et al., *An uninvestigated risk factor for contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease: proteinuria*. *Ren Fail*, 2013. **35**(1): p. 62-5.
79. Parfrey, P.S., et al., *Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study*. *N Engl J Med*, 1989. **320**(3): p. 143-9.
80. McCullough, P.A., et al., *Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality*. *Am J Med*, 1997. **103**(5): p. 368-75.
81. McCullough, P.A., *Acute coronary syndromes in patients with renal failure*. *Curr Cardiol Rep*, 2003. **5**(4): p. 266-70.
82. Rudnick, M.R., et al., *Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study*. *Kidney Int*, 1995. **47**(1): p. 254-61.
83. Aqeel, I., A.S., et al., *Relative Nephrotoxicity of Different Contrast Media*. *Interv Cardiol Clin*, 2014. **3**(3): p. 349-356.
84. Rudnick, M.R., et al., *Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial*. *Am Heart J*, 2008. **156**(4): p. 776-82.
85. *Kidney Disease: Improving Global, O., KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl*, 2008(109): p. S1-99.



86. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(16): p. 1581-98.
87. Mohr, F., et al., *ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization post-SYNTAX*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **46**(4): p. 511-3.
88. Group, E.U.C.C.S., et al., *Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes*. Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 24-34.
89. Nash, K., et al., *Hospital-acquired renal insufficiency*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(5): p. 930-6.
90. Neumann, F.J., et al., *[ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization 2018 : The most important innovations]*. Herz, 2018. **43**(8): p. 689-694.
91. Neumann, F.J., et al., *[2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]*. Kardiol Pol, 2018. **76**(12): p. 1585-1664.
92. Tubaro, M., *ESC 2017 STEMI Guidelines: a step forward for a better cure*. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018. **4**(3): p. 133-135.
93. Peruga, J.Z., et al., *[Contrast-induced nephropathy after percutaneous interventions]*. Kardiol Pol, 2009. **67**(8): p. 902-7.
94. Burchardt, P., et al., *Early renal dysfunction after contrast media administration despite prophylactic hydration*. Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(5): p. 959-66.
95. Neumann, F.J., et al., *'Ten Commandments' for the 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization*. Eur Heart J, 2018. **39**(42): p. 3759.
96. Kilbride, H.S., et al., *Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(1): p. 57-66.
97. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
98. Delanaye, P., et al., *Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation?* Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(6): p. 1396-403; discussion 403.
99. Michels, W.M., et al., *Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(6): p. 1003-9.
100. Rule, A.D., et al., *The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults*. Ann Intern Med, 2010. **152**(9): p. 561-7.
101. Froissart, M., et al., *Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(3): p. 763-73.
102. Dharmarajan, T.S., et al., *Chronic kidney disease staging in nursing home and community older adults: does the choice of cockcroft-gault, modification of diet in renal disease study, or the chronic kidney disease epidemiology collaboration initiative equations matter?* J Am Med Dir Assoc, 2012. **13**(2): p. 151-5.
103. Mohanram, A., et al., *Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 1131-8.
104. Cody, R.J., et al., *Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients*. Kidney Int, 1988. **34**(3): p. 361-7.
105. Tsuchikura, S., et al., *Serum C-reactive protein and thioredoxin levels in subjects with mildly reduced glomerular filtration rate*. BMC Nephrol, 2010. **11**: p. 7.
106. Kozinski, M., et al., *[Optimal antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with ST elevation myocardial infarction]*. Kardiol Pol, 2012. **70**(2): p. 206-12.
107. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(1): p. 1-12.
108. Leoncini, M., et al., *Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome (PRATO-ACS) study*. Am Heart J, 2014. **168**(5): p. 792-7.

109. Barbash, G.I., et al., *Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.* J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(5): p. 1222-9.
110. Miyatake, N., et al., *Influence of cigarette smoking on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in Japanese male workers.* Acta Med Okayama, 2010. **64**(6): p. 385-90.
111. Baker, C.S., et al., *A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2114-8.
112. Lasser, E.C., et al., *Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration.* Radiology, 1997. **203**(3): p. 605-10.
113. Malyszko, J., et al., *Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones and What Is Their Clinical Relevance?* Interv Cardiol Clin, 2014. **3**(3): p. 379-391.
114. Parfrey, P., *The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2005. **28 Suppl 2**: p. S3-11.
115. Rudnick, M., et al., *Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences?* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(1): p. 263-72.
116. Narula, A., et al., *Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy.* Eur Heart J, 2014. **35**(23): p. 1533-40.
117. Mehran, R., et al., *A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): p. 1393-9.
118. Mehran, R., et al., *Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk.* Kidney Int Suppl, 2006(100): p. S11-5.

## 14. ZAŁĄCZNIKI

### 14.1 ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ