



Wydział Lekarski

Iek. Karolina Stokfisz

**Hartowanie przez niedokrwienie
jako metoda zapobiegania ostremu uszkodzeniu nerek**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
wykonana w Klinice Kardiologii Interwencyjnej

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marzenna Zielińska

Łódź 2020

Streszczenie

Wstęp: AKI jest istotnym powikłaniem o niezależnym i negatywnym znaczeniu rokowniczym. Częstość jego występowania wyraźnie wzrasta wśród pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym oraz narażonych na kontrast radiologiczny. Do aktualnie znanych strategii zapobiegania AKI należą wczesna identyfikacja pacjentów z grupy ryzyka AKI, dyskontynuacja stosowanych substancji nefrotoksycznych oraz minimalizacja ilości i osmolarności stosowanego kontrastu radiologicznego. Celem badania była ocena skuteczności hartowania przez odległe niedokrwienie jako dodatkowej metody nefroprotekccyjnej w zapobieganiu wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek, na przykładzie ostrego uszkodzenia nerek związanego z przebytą operacją kardiochirurgiczną i ostrego pokontrastowego uszkodzenia nerek. Dokonano również oceny wartości diagnostycznej NGAL jako nowego potencjalnego biomarkera uszkodzenia nerek.

Materiały i metody: Badaniem objęto 28 dorosłych pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi celem wykonania planowej operacji kardiochirurgicznej (OPCAB) oraz 101 dorosłych pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiologii Interwencyjnej (wcześniej Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi celem wykonania planowej angiografii wieńcowej z następczą angioplastyką wieńcową. W obu grupach pacjentów zbadano wpływ hartowania przez odległe niedokrwienie na występowanie AKI. Pacjenci losowo przydzielani byli do dwóch grup - grupy która poddawana była hartowaniu przez odległe niedokrwienie lub do grupy kontrolnej. Hartowanie przez odległe niedokrwienie osiągane było za pomocą naprzemiennego 5-minutowego napełnienia do 200 mmHg i następnie 5-minutowego zwolnienia mankietu do mierzenia ciśnienia tętniczego umieszczonego na lewym ramieniu (3 cykle w przypadku pacjentów poddawanych planowej operacji kardiochirurgicznej, 4 cykle w przypadku pacjentów poddawanych planowej koronarografii z następczą angioplastyką wieńcową).

Pacjenci z grupy kontrolnej mieli umieszczony opróżniony mankiet do mierzenia ciśnienia tętniczego na lewym ramieniu przez odpowiednio 30 i 40 minut. W badaniu oceniano osoczowy poziom kreatyniny przy przyjęciu do szpitala i 48 godzin po procedurze zabiegowej celem oceny wystąpienia AKI oraz osoczowe stężenia NGAL – przy przyjęciu pacjenta do szpitala oraz 3 godziny po zabiegu operacyjnym lub zabiegu angioplastyki wieńcowej.

Protokoły badania prospektywnie zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (uchwała numer RNN/286/13/KE oraz uchwała numer RNN/219/13/KE), zostały one również retrospektywnie zarejestrowane w U.S. National Institutes of Health – NIH (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03205410 i NCT03761368).

Wyniki: Wśród pacjentów poddawanych OPCAB, CSA-AKI rzadziej rozwinęli pacjenci z grupy, która poddana była RIPC w porównaniu z grupą kontrolną (29% vs. 93%; $P=0.003$). Pacjenci z grupy RIPC, prezentowali również niższy osoczowy poziom NGAL w 3-ciej godzinie po przebytej operacji kardiochirurgicznej w porównaniu z grupą kontrolną (124 ng/ml vs. 176.7 ng/ml; $P=0.0003$).

W grupie pacjentów poddawanych planowej angiografii wieńcowej z następczą angioplastyką wieńcową RIPC nie wpłynęło istotnie na częstość występowania CI-AKI w porównaniu z grupą kontrolną (4% vs. 5.9%; $P=0.98$). W obu grupach, poddawanej RIPC i grupie kontrolnej, obserwowano podobny pozabiegowy poziom osoczowego stężenia NGAL (71.3 ng/ml vs. 80.6 ng/ml; $P = 0.206$). Jednakże, analiza krzywej ROC osoczowego stężenia NGAL w korelacji z obecnością CI-AKI wykazała pole powierzchni pod krzywą 0.97 (95% CI, 0.938-1.00; $P<0.00$) z punktem odcięcia dla NGAL 118.9 ng/ml.

Wnioski: RIPC jako dodatkowa metoda nefroprotekcjna, istotnie zmniejsza częstość występowania CSA-AKI u pacjentów poddawanych planowej operacji kardiochirurgicznej (OPCAB) i zabezpiecza przed pozabiegowym wzrostem NGAL. Natomiast wśród pacjentów poddawanych planowej koronarografii z następczą angioplastyką wieńcową,

zastosowanie RPC jako dodatkowej metody nefroprotekcijnej, nie przyniosło istotnej korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania CI-AKI. Oznaczanie stężenia osoczowego stężenia NGAL może być pomocne we wczesnej diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek.

Summary

Background: Acute kidney injury (AKI) is a serious complication, independent and negative factor of higher morbidity and mortality. Its occurrence clearly increases among patients undergoing cardiac surgeries and those exposed to contrast medium. The currently known strategies for the prevention of AKI include early identification of patients at risk of developing AKI, the discontinuation of nephrotoxic substances, minimalization of the amount and osmolarity of the contrast medium, adequate hydration. The aim of the study was to assess whether remote ischemic preconditioning (RIPC), as an additional nephroprotective method, reduces the incidence of AKI, taking cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) and contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) as an examples. Moreover, it was also assessed the diagnostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new potential biomarker of kidney damage.

Material and Methods: The study included 28 patients admitted to the Cardiosurgery Clinic of Medical University of Lodz (Poland) and scheduled for elective cardiac surgery (off-pump coronary artery bypass, OPCAB) and 101 patients admitted to the Intensive Cardiac Therapy Clinic of Medical University of Lodz for elective percutaneous coronary intervention. Patients were randomized to either group which received RIPC or a control group. RIPC was achieved by alternating cycles of 5-minute inflation of a blood pressure cuff on the left upper arm to 200 mmHg followed by 5-minute deflation (3 cycles in patients undergoing elective cardiac surgery, 4 cycles in patients undergoing elective coronary intervention). Sham RIPC in control group was achieved by placing deflated blood pressure cuff on the left arm for 30 and 40 minutes respectively. Serum creatinine concentration was measured on admission and 48 hours after treatment procedure to check for the presence of AKI. Serum NGAL level was measured on admission and 3 hours after the treatment procedure. The protocols of the study were prospectively approved and registered by the

Ethics Committee of Medical University of Lodz (approval No.: RNN/286/13/KE and RNN/219/13/KE). The study was retrospectively registered in the service of the National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov: NCT03205410 and NCT03761368).

Results: Among patients undergoing elective OPCAB fewer patients in RIPC group developed CSA-AKI within 48 hours after cardiac surgery than in the control group (29% vs. 93%; $p = 0.003$). Fewer patients in the RIPC group presented an increase in NGAL 3 hours after surgery (medians: 124 ng/ml vs. 176.7ng/ml; $p = 0.0003$).

Among patients undergoing elective coronary intervention, RIPC did not reduced the incidence of CI-AKI comparing with the control group (4% vs. 5.9%; $P = 0.98$). In both of the groups – RIPC and control group a similar postprocedure serum NGAL level was observed (71.3 ng/ml vs. 80.6 ng/ml; $P = 0.206$). However, the analysis of patients who developed CI-AKI, demonstrated increased serum NGAL level (AUC = 0.97; 95% CI, 0.938–1.00; $P < 0.00$) with the optimal cutoff point value 118.9 ng/ml.

Conclusions: RIPC as an additional nephroprotective method, significantly reduces the incidence of CSA-AKI in patients undergoing elective cardiac surgery (OPCAB) and protects against a postoperative increase of NGAL. However, in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention, the use of RIPC as an additional nephroprotective method did not bring significant benefit in reducing the occurrence of CI-AKI. Determination of plasma NGAL concentration may be helpful in the early diagnosis of acute kidney injury.