

Određivanje volumnog statusa u akutnom zatajivanju srca i bubrega

Vujičić, Božidar; Ružić, Alen; Zaputović, Luka; Rački, Sanjin

Source / Izvornik: **Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, 2012, 2, 47 - 55**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:269224>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**ODREĐIVANJE VOLUMNOG STATUSA U AKUTNOM ZATAJIVANJU
SRCA I BUBREGA**

Božidar Vujičić¹, Alen Ružić², Luka Zaputović², Sanjin Rački¹

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, ²Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu
medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Božidar Vujičić, dr.med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Stržića 3

51000 Rijeka/Hrvatska

e-mail: vujicic.bozidar@gmail.com

SAŽETAK

ODREĐIVANJE VOLUMNOG STATUSA U AKUTNOM ZATAJIVANJU SRCA I BUBREGA

Božidar Vujičić¹, Alen Ružić², Luka Zaputović², Sanjin Rački¹

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu², Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je bitan klinički čimbenik, poglavito u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja. Prema mnogim studijama, predstavlja ključni čimbenik rizika smrtnosti, neovisno o demografskim karakteristikama ispitanika i težini bolesti. Pojavnost i smrtnost vezano uz taj klinički entitet variraju pa se zbog toga javila potreba za primjenjivim klasifikacijskim sustavom koji bi pomoga u postavljanju dijagnoze, standardizaciji definiranja jačine bubrežnog oštećenja te prognozi ishoda. Tako je 2004. godine utvrđena RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease, engl.), a 2007. AKIN (Acute Kidney Injury Network, engl.) podjela ABO. U kliničkim jedinicama za liječenje kroničnog zatajivanja srca, hipervolemija (koja se u literaturi obično naziva dobivanje na težini) se uzima kao biljeg srčane dekompenzacije.

Početak liječenja kontinuiranim metodama nadomještanja bubrežne funkcije poboljšava preživljenje u tih bolesnika na način da se prevenira akumulacija tekućine u organizmu te posljedična hipervolemija. Prevencija, a ne samo ispravak hipervolemije, bi trebala biti indikacija za početak liječenja vantjelesnim kontinuiranim metodama za uklanjanje viška tekućine, neovisno o potrebi za klirensom određenih molekula. Oligurija je definirana proizvodnjom urina manjom od 0,3 ml/kg/sat u najmanje 24 sata. Svaka odgoda liječenja oligurije može dovesti do ABO te je stoga njeno rano prepoznavanje izuzetno važno.

Bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja s oliguričnim ABO su izloženi povećanom riziku neravnoteže tjelesne tekućine zbog sustavne upale, smanjenog onkotskog tlaka plazme te povećane kapilarne permeabilnosti. Osim toga, posebice su izloženi riziku za razvoj hipervolemije te je zbog toga restriktivna strategija unosa tekućine u tih bolesnika prijeko potrebna kad god je to moguće.

Ključne riječi: akutno zatajivanje bubrega; akutno zatajivanje srca, bioimpedancija; biomarkeri, volumni status

SUMMARY

VOLUME ASSESSMENT IN THE ACUTE HEART AND RENAL FAILURE

Vujičić B¹, Ružić A², Zaputović L², Rački S¹.

¹Department of Nephrology and Dialysis, ²Department of Cardiology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Centre Rijeka, Rijeka, Croatia

Acute kidney injury (AKI) is an important clinical issue, especially in the setting of critical care. It has been shown in multiple studies to be a key independent risk factor for mortality, even after adjustment for demographics and severity of illness. There is wide agreement that a generally applicable classification system is required for AKI which helps to standardize estimation of severity of renal dysfunction and to predict outcome associated with this condition. That's how RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease), and AKIN (Acute Kidney Injury Network) classifications for AKI were found in 2004 and 2007, respectively. In the clinical setting of heart failure, a positive fluid balance (often expressed in the literature as weight gain) is used by disease management programs as a marker of heart failure decompensation. Oliguria is defined as urine output less than 0,3 ml/kg/h for at least 24 h. Since any delay in treatment can lead to a dangerous progression of the AKI, early recognition of oliguria appears to be crucial. Critically ill patients with oliguric AKI are at increased risk for fluid imbalance due to widespread systemic inflammation, reduced plasma oncotic pressure and increased capillary leak. These patients are particularly at risk of fluid overload and therefore restrictive strategy of fluid administration should be used.

Objective, rapid and accurate volume assessment is important in undiagnosed patients presenting with critical illness, as errors may result in interventions with fatal outcomes. The historical tools such as physical exam, and chest radiography suffer from significant limitations. As gold standard, radioisotopic measurement of volume is impractical in the acute care environment. Newer technologies offer the promise of both rapid and accurate bedside estimation of volume status with the potential to improve clinical outcomes. Blood assessment with bioimpedance vector analysis, and bedside ultrasound seem to be promising technologies for this need.

Key words: acute renal failure; acute heart failure; bioimpedance; biomarkers; volume assessment

Uvod

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je iznimno bitan klinički događaj, poglavito u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja. Prema mnogim studijama, on predstavlja ključni čimbenik smrtnosti, neovisno o demografskim karakteristikama ispitanika, težini bolesti i drugim bitnim odrednicama (1, 2). To je kompleksni klinički sindrom za kojeg dugo vremena nije postojala jasna i općeprihvaćena definicija, iako u literaturi postoji preko 30 različitih pokušaja određenja ABO. Pojavnost i smrtnost vezani uz taj klinički entitet variraju i to: pojavnost u rasponu od 1 do 31%, a smrtnost u rasponu u 28 do 82% (3). Takav velik raspon nije samo zbog različitih populacija bolesnika u raznim kliničkim studijama, već i zbog različitih kriterija za ABO u tim studijama. Zbog toga se javila potreba za primjenjivim klasifikacijskim sustavom koji bi pomogao u postavljanju dijagnoze, standardizaciji razine bubrežnog oštećenja te prognozi ishoda vezanoj uz taj entitet, kao što već postoji za sepsu, akutni respiratorni distress sindrom i akutno plućno oštećenje (4,5). Zbog svega navedenog su ADQI Acute (Dialysis Quality Initiative, engl.) i AKIN (Acute Kidney Injury Network, engl.) utvrdili jedinstvenu definiciju, protokol dijagnoze te razinu ABO-a, a što je rezultiralo nastankom RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease, engl.) i AKIN podjele za ABO (6).

RIFLE i AKIN

ADQI grupa je 2004. godine objavila konsenzus za definiciju ABO, koja je nazvana RIFLE podjela (7). RIFLE podjela koristi dva kriterija: 1. promjenu u vrijednosti serumskog kreatinina i glomerularne filtracije (GF) prema bazičnoj vrijednosti i 2. proizvodnju urina prema tjelesnoj težini u jedinici vremena, a ABO se prema njima dijeli u tri skupine: rizik, oštećenje i terminalno bubrežno zatajenje (TBZ). Prema RIFLE podjeli može se pratiti promjena ili trend u jačini ABO tijekom vremena, a gubitak bubrežne funkcije ili progresija u TBZ predstavljaju krajnji ishod. Bolesnik ima gubitak bubrežne funkcije, ako u njega postoji potreba za njenim nadomještanjem kroz više od četiri tjedna, a ako u bolesnika postoji potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije više od tri mjeseca, tada je dostigao TBZ. Godine 2007. je objavljena modificirana verzija RIFLE, a nazvana je AKIN podjela. Ona se od RIFLE podjele razlikuje u pet točaka:

1. Rizik, oštećenje i TBZ su zamjenjeni stadijima 1, 2 i 3.
2. Promjena u GF je izbačena.
3. Apsolutno povišenje kreatinina za najmanje 0,3 mg/dl je dodano stadiju 1.

4. Bolesnici koji započinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije su automatski u stadiju 3, neovisno o vrijednosti serumskog kreatinina i količini proizvedenog urina.
5. Gubitak bubrežne funkcije ili progresija u TBZ kao krajnji ishodi su izbačeni.

AKIN podjela sadrži i dinamičku komponentu. Predložene je 48 satna opservacija promjene navedenih parametara prije nego se ABO svrsta u viši stadij. Na taj se način promjena u bubrežnoj funkciji može odrediti neovisno o bazičnoj vrijednosti serumskog kreatinina. Od dana kada su podjele objavljene pa do danas, korištene su u više od 45 studija za definiranje ABO (8). Iako postoje, razlike među ove dvije podjele su minimalne. U gore navedenim studijama, ABO dijagnosticirano prema jednoj ili drugoj podjeli je imalo loš klinički ishod. Bez obzira na navedeno, veći stadij RIFLE ili AKIN je povezan s većom smrtnošću i većim brojem dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja i/ili bolnici uopće. Čak i najblaže ABO (RIFLE stadij „Rizik“ ili AKIN stadij 1) je značajno povezano s većim brojem neželjenih događaja.

Akutno bubrežno oštećenje i ravnoteža tjelesnih tekućina

Potencijalno negativni učinak hipervolemije na ishod liječenja je podcijenjen. U kliničkim jedinicama za liječenje zatajivanja srca, hipervolemija (koja se u literaturi obično naziva dobivanje na težini) se uzima kao biljeg srčane dekompenzacije. Među ambulantnim bolesnicima ona predstavlja čimbenik rizika za učestalu hospitalizaciju (9). U bolesnika hospitaliziranih zbog pogoršanja kroničnog zatajivanja srca, dobitak na težini (uglavnom zbog hipervolemije) također predstavlja čimbenik rizika učestalih hospitalizacija, ali ne i povećane smrtnosti nakon otpusta iz bolnice (10). U usporedbi s kroničnim zatajivanjem srca, više podataka o ravnoteži tjelesnih tekućina postoji u skupini bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja. Početkom primjene terapijskih strategija za rano postizanje željenog cilja liječenja, veće količine tekućine su infundirane bolesnicima s ciljem ispravka hipovolemije i poboljšanja perfuzije organa. Postoje brojne kliničke studije koje su evaluirale značaj ravnoteže tjelesnih tekućina u bolesnika s ABO koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja te su u svom zaključku definirale značaj procjene volumnog statusa bolesnika kao predskazatelja ishoda liječenja (11). Nedavno je sekundarna analiza rezultata SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients, engl.) studije analizirala učinak ravnoteže tjelesnih tekućina na ishod liječenja bolesnika s ABO koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja (12). U bolesnika s ABO je dnevni volumni status bio pozitivan za razliku od bolesnika bez ABO. S

druge strane, pozitivan volumni status su imali i bolesnici na liječenju kontinuiranim metodama nadomještanja bubrežne funkcije, čak i ako se metodom započelo unutar prva dva dana nakon prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Ti su bolesnici, s druge strane imali manju 60-dnevnu smrtnost, bez obzira na razinu oligurije, a navedeni podatci podupiru stajalište da rani početak liječenja kontinuiranim metodama nadomještanja bubrežne funkcije poboljšava preživljenje u tih bolesnika preveniranjem nakupljanja viška tekućine u organizmu - hipervolemije. Prevencija, a ne samo ispravljanje hipervolemije trebala bi biti indikacija za početak liječenja vantjelesnim kontinuiranim metodama za uklanjanje viška tekućine, neovisno o potrebi za klirensom određenih molekula.

Oligurija i hipervolemija

Oligurija predstavlja jedno od najčešćih kliničkih stanja s kojim se liječnici danas susreću. Njena interpretacija u nekim slučajevima predstavlja problem, budući da može biti odraz postojeće bolesti ili, s druge strane, rezultat normalnog odgovora bubrega na ekstracelularni manjak volumena ili smanjeni protok krvi kroz bubrege. Definirana je proizvodnjom urina manjom od 0,3 ml/kg/sat u najmanje 24 sata. Svaka odgoda liječenja oligurije može dovesti do ABO te je stoga njeno rano prepoznavanje izuzetno važno. Na oliguriju bi trebalo posumnjati već kod proizvodnje urina manje od 0,5 ml/kg/sat tijekom dva uzastopna sata. Mnoge su epidemiološke studije utvrdile da je oligurija, poglavito u kontekstu ABO, nezavisni čimbenik smrtnosti (13-15). No, nisu svi teški oblici ABO povezani s oligurijom (16). Neoligurično ABO ima bolju prognozu od oliguričnog te u tome djelomično stoji objašnjenje zbog čega intenzivisti nastoje očuvati ili povećati proizvodnju urina diureticima Henleove petlje (17). Proizvodnja urina je rezultat veličine GF te tubularne sekrecije i reapsorpcije. Veličina GF je ovisna o tri čimbenika: cirkulirajućem volumenu krvi, minutnom volumenu srca i tlaku bubrežne perfuzije koji ovisi o arterijskom tlaku i bubrežnom žilnom otporu. Žilje unutar bubrega ima sposobnost da zadrži veličinu GF bez obzira na oscilacije sustavnog arterijskog tlaka putem važnih autoregulatornih neurohumoralnih mehanizama koji djeluju na aferentnu i eferentnu arteriolu. Među njima je najvažniji renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS). Povezanost između proizvodnje urina i funkcije bubrega je kompleksna: oligurija može biti izraženija u slučaju intaktne tubularne funkcije (18). U slučaju hipovolemije i hipotenzije, dolazi do pojačanog lučenja antidiuretskog hormona te posljedično dolazi do veće propustljivosti distalnog tubula i sabirnih kanalića za vodu. Mehanizmi koncentriranja urina u srži bubrega su također pojačani smanjenim protokom

tekućine kroz Henleovu petlju te posljedično dolazi do smanjenog volumena urina i njegove maksimalne koncentriranosti (>500 mosm/kg). S druge strane, u slučaju oštećenja tubula, sposobnost maksimalne koncentriranosti urina je smanjena, a volumen urina može čak biti normalan (nonoligurično ABO). Visoka osmolalnost urina u slučaju oligurije, udružena s niskom količinom natrija u urinu, predstavlja snažan dokaz očuvane tubularne funkcije. Opisanu situaciju ne bi trebalo interpretirati kao „benignu“ ili „prerenalnu uremiju“, budući da očuvanu tubularnu funkciju možemo imati i u slučaju drugih bubrežnih bolesti kao što je npr. glomerulonefritis. Sepsa, najčešće stanje udruženo s ABO, također utječe na promjenu parametara bubrežne funkcije bez karakteristične promjene u sastavu urina (19).

Oligurija ukazuje na bitno smanjenje GF koje je nastalo zbog smanjene perfuzije bubrega ili zbog mehaničke opstrukcije otjecanju urina.

Smanjenje GF zbog smanjene perfuzije bubrega može nastati zbog:

- a. Apsolutne hipovolemije nastale usljed traume, krvarenja, opekotina, proljeva ili sekvestracije tekućine u „treći prostor“ (upala gušterače, operacije u abdomenu)
- b. Relativne hipovolemije koja nastaje zbog vazodilatacije u slučaju sepse, zatajenja jetre, nefrotskog sindroma, uporabe vazodilatatora ili anestetika
- c. Smanjenog minutnog volumena srca (kardiogeni šok, tamponada srca)
- d. Smanjenog perfuzijskog tlaka bubrega koji može nastati usljed strukturnih čimbenika kao što su tromboembolija, ateroskleroza, disekcija, upala (vaskulitis, poglavito sklerodermija). Bubrežni ateroembolusi najčešće nastaju u starijih bolesnika s difuznom erozivnom aterosklerotskom bolesti. Najčešće do stvaranja ateroembolusa dolazi nakon manipulacije unutar aorte ili velikih arterija tijekom arteriografije, angioplastike ili operativnog zahvata (20). Takvo stanje može nastati također i spontano nakon liječenja heparinom, varfarinom ili tromboliticima. Lijekovi kao što su ciklosporin, takrolimus i inhibitori enzima konvertaze angiotenzina (ACEI - angiotensin-converting-enzyme inhibitors, engl.) uzrokuju vazokonstrikciju unutar žila bubrega što za posljedicu ima smanjeni protok plazme kroz bubrege. Rijetko, smanjena perfuzija bubrega može nastati usljed tromboze bubrežne vene ili u slučaju abdominalnog kompartment sindroma koji predstavlja simptomatsku disfunkciju organa zbog povišenja intrabdominalnog tlaka. Intrabdominalni tlak > 15 mmHg vodi ka oliguriji, a > 30 mmHg najčešće vodi u anuriju (21). Drugi mogući mehanizam koji vodi smanjenju bubrežne perfuzije je arterijska vazokonstrikcija posredovana

simpatikusom i RAAS-om, a zbog smanjenog minutnog volumena srca usljed smanjenog venskog priljeva.

- e. Akutne tubularne nekroze, koja je uglavnom krajnji ishod gore navedenih čimbenika. Također može nastati usljed direktne nefrotoksičnosti tvari kao što su antibiotici, teški metali, kontrastna sredstva, otapala, kristali (mokraćna kiselina, oksalat).

Smanjenje GF može nastati i usljed mehaničke opstrukcije protoku urina. Nju najčešće uzrokuju ozbiljna parcijalna bilateralna opstrukcija uretera (koja nastaje zbog kamenca, kristala, pigmenta), opstrukcija vrata mokraćnog mjehura (krv u uretralnom meatusu ili uretralna disrupcija nakon traume, hipertrofije prostate ili maligniteta te nedavne spinalne anestezije) te malpozicija ili opstrukcije urinarnog katetera. Brzo povećanje laboratorijskih vrijednosti ureje i kreatinina u serumu (više od dvostruko u 24 sata) ukazuje najvjerojatnije na urinarnu opstrukciju.

Hipervolemija predstavlja komplikaciju poremećenog izlučivanja soli i vode u oliguričnom ABO. Bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja s oliguričnim ABO su izloženi povećanom riziku neravnoteže tjelesne tekućine zbog sustavne upale, smanjenog onkotskog tlaka plazme te povećane kapilarne permeabilnosti (22). To čini te bolesnike kandidatima za razvoj hipervolemije koja vodi zatajivanju srca, edemu pluća, restriktivnim smetnjama ventilacije i smanjenoj plućnoj popustljivosti. Hipervolemija u najmanju ruku indirektno utječe i na druge komplikacije kao što su popuštanje šavova na mjestu kirurške anastomoze, sepsu, krvarenje koje zahtjeva transfuziju krvi, infekciju rane. Prema svemu navedenom, bolesnici s oliguričnim ABO su posebice izloženi riziku za razvoj hipervolemije te je zbog toga restriktivna strategija unosa tekućine u tih bolesnika prijeko potrebna kad god je to moguće. To je možda još i važnije zbog nedavnih promjena u strategiji liječenja bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja, a koje sugeriraju administraciju većeg volumena tekućine zbog poboljšanja ciljnog ishoda liječenja (23, 24). Današnji intenzivisti su skloniji tijekom reanimacijskog postupka inicijalno dati veći volumen tekućine nego rabiti vazokonstriktorne tvari, a to može utjecati na razvoj hipervolemije u oliguričnih bolesnika s ABO. Van Biessen i sur. su u maloj kohorti bolesnika sa sepsom i ABO, zaključili da dodatna primjena tekućine zbog postizanja ravnoteže tjelesnih tekućina u ovom teškom kliničkom stanju, nije dovela do poboljšanja funkcije bubrega, ali je dovela do smanjanja funkcije pluća i saturacije tkiva kisikom (25).

Serumski biljezi u evaluaciji zatajivanja srca i bubrega

Serumski biiljezi u zatajivanju srca

Natriuretski peptidi

Danas poznamo četiri natriuretska peptida (NP): najbolje je opisan i definiran tzv. moždani ili B-tip NP (BNP – brain natriuretic peptide, engl), potom atrijski NP (ANP – atrial natriuretic peptide, engl), kao i dvije dodatne varijante: C-tip NP (CNP) te novije otkriven D-tip NP (DNP). Svi se oni luče kao odgovor na hipervolemiju i adrenergičku aktivaciju srčanožilnog sustava. ANP se primarno stvara u atrijskim, pohranjen je u granulama, a otpušta se u cirkulaciju i na najmanji poticaj, kao što je npr. fizički trening. BNP je minimalno pohranjen u granulama te se pulsno stvara i otpušta iz klijetki. CNP proizvode endotelne stanice i on ima protektivnu ulogu u remodeliranju miokarda nakon infarkta. Nakon što bivaju otpušteni u cirkulaciju, ANP i BNP se vezuju na receptore smještene u raznim tkivima te uzrokuju vazodilataciju, natriurezu i diurezu. Povećanje tlaka u lijevoj klijetki ili hipervolemija utječu na miokard da stvara pre-proBNP. Pre-proBNP se najprije cijepa na proBNP, a potom na BNP, koji predstavlja biološki aktivni oblik i na N-terminalni odsječak, NT-proBNP. NP djeluju preko membranskih receptora (NPR). NPR-A vezuje ANP i BNP, a NPR-B vezuje CNP. Aktivacijom NPR aktivira se i enzim gvanilil-ciklaza, a to vodi proizvodnji cikličkog gvanozin monofosfata. Pročišćavanje seruma od NP se odvija preko NPR-C, degradacijom putem neuralne endopeptidaze i bubrezima. Bolesnici sa zatajivanjem srca imaju relativan nedostatak BNP zbog nedostatka njegova aktivna oblika te molekularne rezistencije na njegove učinke (26). Pokazano je da je BNP detektiran u akutnom zatajivanju srca veće molekulske težine od njegova aktivnog oblika (27). Abnormalna stanična proizvodnja BNP je odraz njegova relativnog nedostatka u kroničnom zatajivanju srca. U hiperdinamskim stanjima, kao što su sepsa, ciroza jetre i hiperparatiroidizam, razina NP u serumu je povišena, a njene više vrijednosti također nalazimo kod fibrilacije atrijske. Starenje je povezano s višim razinama NP u serumu, neovisno o dijastoličkoj disfunkciji. Mogući mehanizmi za to su promjenjena bubrežna funkcija, promjene u biosintezi NP na staničnoj razini ili smanjenje broja receptora za pročišćavanje (NPR-C). U žena je razina NP viša nego u muškaraca iste životne dobi, najvjerojatnije zbog serumske razlike u razini estrogena ili testosterona (28). Povezanost razine NP u serumu i bubrežne funkcije je kompleksna. U slučaju zatajivanja bubrega dolazi do povećane razine NP u serumu zbog povećanog tlaka u atrijskim, sistemnog tlaka ili povećane mase lijeve klijetke. Bolesnici sa zatajivanjem bubrega često imaju i arterijsku hipertenziju koja vodi ka značajnoj hipertrofiji lijeve klijetke te drugim srčanožilnim bolestima. McCullough i sur. su dokazali slabu, ali statistički značajnu

korelacija između veličine GF i BNP te su predložili višu „cutt-off“ vrijedost za serumsku razinu BNP za bolesnike s $GF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (29). Interpretacija serumske vrijednosti NT-proBNP u kroničnom bubrežnom zatajivanju predstavlja izazov budući da pročišćavanje ide manje preko NPR-C i neutralne endopeptidaze, a više je ovisno o bubrežnoj funkciji. Veličina GF je u većoj korelaciji s NT-proBNP ($r = -0,55$) nego s BNP, s time da je razlika manje izražena u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca ($r = -0,33$ za NT-proBNP i $r = -0,18$ za BNP). Analiza PRIDE studije ukazuje da je serumska vrijednost NT-proBNP u bolesnika s $GF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ snažan predskazatelj ishoda liječenja te je u toj skupini bolesnika potrebna „cutt-off“ vrijednost $> 1200 \text{ pg/ml}$ za dijagnozu srčanog zatajivanja (30). S druge strane, ne postoji korelacija između NT-proBNP i GF u relativno zdravih ispitanika s blagim kroničnim bubrežnim zatajivanjem (31). Neovisno o povezanosti NP i GF, BNP i NT-proBNP predstavljaju bitne dijagnostičke i prognostičke čimbenike u bolesnika s bubrežnim zatajivanjem.

Ne-Natriuretski peptidi

Adrenomedulin (ADM), kao i NP, se luči u uvjetima stresa miokarda. To je vazoaktivni peptid od 52 aminokiseline koje su homologne s kalcitoninskim gen-srodnim peptidom. Djelovanje ADM je posredovano povećanom proizvodnjom cikličkog adenozin monofosfata i dušičnog oksida. Uzrokuje vazodilataciju te povećanje minutnog volumena srca, natriureze i diureze. Taj biološki aktivni modulator se stvara iz preteče pre-pro-adrenomedulina, kojeg stvaraju stanice srca, srži nadbubrežne žlijezde, pluća, bubrega te endotela krvnih žila (32). Razina ADM je povećana u stanju endotelne disfunkcije koje je zajednička bolesnicima sa srčanim zatajivanjem i predstavlja čimbenik loše prognoze. Stupanj povećanja ADM je proporcionalan sa stupnjem težine srčanog zatajivanja i obrnuto je proporcionalan s funkcijom lijeve klijetke. Obzirom da se ADM brzo uklanja iz cirkulacije, teško ga je izmjeriti. Međutim, njegov međuprodukt, srednji proadrenomedulin (MR-proADM), je klinički stabilniji i njegova razina u serumu se može direktno izmjeriti (33).

ST2 je član skupine interleukin (IL)-1 receptora i postoji u dvije izoforme: transmembranski receptor (ST2L) i topljivi receptor (ST2), a oba su regulirana različitim promotorima. Topljiva forma ST2 se više proizvodi u stanjima mehaničke stimulacije miocita. U tim se stanjima također događa povećana transkripcija i translacija liganda IL-33 (34). Aktivacija signalnog puta ST2/IL-33 predstavlja značajni čimbenik srčanog odgovora na hipervolemiju te inhibira nastanak fibroze srčanog mišića.

Serumski biljeg u zatajivanju bubrega - lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom.

Liječenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem koji razviju zatajivanje bubrega predstavlja klinički izazov u smislu određivanja terapijske ravnoteže između diuretika i vazodilatatora. Bubrežno se oštećenje, u tom slučaju, manifestira serumskim porastom kreatinina koji se bilježi oko 24-48 sati od nastanka oštećenja. Zbog toga kreatinin kao predskazatelj ABO nije najprikladniji biljeg za ranu dijagnostiku. Lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – NGAL, engl.) je mala molekula od 25 kDa koja pripada obitelji lipokaina koji je primarno bio izoliran iz aktiviranih neutrofila. Također je izoliran i u određenim epitelnim tkivima poput renalnih tubula, gdje je njegova ekspresija dramatično povećana u slučajevima ishemijskih ili nefrotoksičnih stanja. Osim toga proizvode ga i stanice pluća, traheje, želuca i debelog crijeva (35). Povećanje proizvodnje NGAL predstavlja svojstvo samoodbrane organizma, obzirom da se za NGAL smatra da djeluje kao čimbenik rasta i diferencijacije kod različitih tipova stanica uključujući razvoj i sazrijevanje bubrežnog epitela. Unutar stanično djelovanje NGAL je moguće njegovim vezanjem na dva tipa receptora: 24p3R, moždani tip organskog kationskog transportera i megalinski multikompleks za pročišćavanje koji se nalazi na površini bubrežnih tubularnih stanica. NGAL se veže za te receptore tvoreći kompleks sa željeznim sideroporama kao ligandom i time pokreće procese endocitoze te međustaničnog i unutarstaničnog prometa željeza. Zbog toga ima bakteriostatski učinak, a predstavlja i biljeg bubrežnog stresa. U bubrežnim tubulima dolazi do poremećaja u sintezi NGAL mRNA nakon nekoliko sati od trajanja štetnog učinka na bubrege. Serumski rast NGAL prethodi porastu serumskog kreatinina i urinske N-acetilglukozaminidaze (36).

Tehnike za određivanje volumnog statusa

Fizikalni pregled

Fizikalni pregled je od velike pomoći u određivanju volumnog statusa bolesnika. Najčešće ga procjenjujemo pomoću auskultacije pluća, nazočnosti perifernih edema, stanja ispunjenosti jugularnih vena (IJV), hepatjugularnog refluksa i nazočnosti dodatnih srčanih tonova. IJV odražava povišeni tlak u desnom atriju. Također treba spomenuti da fizikalni pregled sadrži stanovita ograničenja u procjeni volumnog statusa. Auskultatornim nalazom krepitacija nad plućima, IJV te nazočnošću perifernih edema donjih ekstremiteta možemo ustanoviti

hipervolemiju. U prospektivnoj studiji na 50 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca s niskom istisnom frakcijom, Stevenson i Perloff su usporedili nalaz fizikalnog pregleda i hemodinamiku. Zaključili su da su kreptacije, IJV te periferni edemi bili odsutni u skoro polovice ispitanika s povišenim plućnim kapilarnim tlakom (37). Srčani tonovi se također rabe u detekciji hipervolemije. Treći srčani ton (S3) je povezan s brzinom punjenja oslabljene lijeve klijetke pri uvjetima povišenog tlaka punjenja i predskazatelj je lošije prognoze u zatajivanju srca. Druge metode fizikalnog pregleda mogu ukazivati na hipovolemiju u bolesnika koji povraćaju, imaju proljev ili smanjen unos tekućinena usta. Kapilarni tlak punjenja i oslabljeni turgor kože nemaju većeg značaja u procjeni volumnog statusa (38).

Brzo objektivno mjerenje volumnog statusa

Zlatni standarad za mjerenje volumnog statusa je procjena radioimunološkom metodom. Iako precizan, zahtjeva injekciju radioizotopa, dulje vrijeme testiranja te više ponavljanih mjerenja prije završnog rezultata. Predug je za izvođenje i zahtjeva transport bolesnika izvan prostora u kojem se liječi, a što je poglavito nezgodno ako se radi o jedinici intenzivnog liječenja. Ne treba zanemariti i cijenu ukupnog testa. Zbog svega navedeno potrebna je druga precizna metoda za određivanje volumnog statusa bolesnika koja je brza objektivna, prijenosne tehnologije i/ili izvodiva na krevetu bolesnika.

Akustična kardiografija

Tehnološki napredak je omogućio da se digitalno registriraju podatci o srčanim tonovima i šumovima preko posebno za to postavljenog mikrofona. Akustičnom kardiografijom se zbog toga umanjuju ograničenja koje postoje pri standardnoj auskultaciji srca. Tom se metodom precizno, brzo i objektivno može odrediti nazočnost S3, poglavito pri dispneji nejasne etiologije, a može se izvesti neposredno po prijemu bolesnika, istovremeno s izvođenjem standardnog elektrokardiograma.

Ehokardiografija

Ehokardiografija je područje koje nudi velike mogućnosti u procjeni volumnog statusa bolesnika, primarno u longitudinalnom praćenju uz interpretaciju u okvirima kliničke slike i drugih hemodinamskih odrednica. Načela ehokardiografske procjene nadilaze opseg ovog pregleda i posebna su tema bliska naslovnom području.

Radiogram srca i pluća

Povijesno, radiogram srca i pluća je najranija metoda kojom se procjenjuje volumni status bolesnika. Iako nije od pomoći pri hipovolemiji, korisna je u procjeni općeg stanja bolesnika, posebice hipervolemije. Kada su nazočni, radiografski znaci hipervolemije su visoko specifični: dilatirane vene gornjih lobusa, kardiomegalija, edem intersticija, proširene plućne arterije, pleuralni izljev, edem alveola, prominentna gornja šuplje vena i Kerley-eve linije (39). Ovi znaci mogu nastati satima nakon razvoja kliničke slike te se terapija hipervolemije ne bi trebala bazirati isključivo na radiogramu srca i pluća. Negativan radiogram ne isključuje hipervolemiju, ali može eliminirati druge uzroke otežanog disanja kao što je npr. upala pluća. Collins i sur. su pokazali da oko 20% bolesnika kojima je kasnije dokazano zatajivanje srca nisu imali pozitivan radiogram srca i pluća pri prijemu u bolnicu. (40). U bolesnika s kasnim stadijem srčanog zatajivanja, radiografski znaci mogu biti minimalni neovisno o povišenom plućnom kapilarnom tlaku. Uvećano srce je koristan nalaz pri sumnji na srčano zatajivanje, a kardiotorakalni indeks $> 60\%$ je proporcionalan s povećanim rizikom petogodišnje smrtnosti. Radiogram srca i pluća ima slabu senzitivnost za kardiomegaliju. U bolesnika s ehokardiografski dokazanom kardiomegalijom, 22% je imalo kardiotorakalni indeks $< 50\%$ (41). To se objašnjava intratorakalnom rotacijom srca.

Bioimpedancija

Precizno određivanje volumnog statusa ipak zahtjeva invazivni pristup - umetanje katetera direktno u srčane šupljine. Zbog mogućih komplikacija, povećanog pobola i smrtnosti koji su u direktnoj vezi s navedenom metodom, postoji potreba za drugom preciznom i neinvazivnom metodom (42). Najispitivanija među takvim metodama je impedancijska kardiografija (IKG) (43). Mjerenje tom metodom bazira se na konceptu da je ljudski prsni koš inhomogeni električni vodič. Kada se visokofrekventna struja provede kroz prsni koš, impedanciju možemo izmjeriti putem dviju elektroda postavljenih na rub prsnog koša. Razlike u naponu nastaju između intra-alveolarnog prostora i unutrašnjosti prsnog koša zbog dinamičkih promjena u tekućini. Integriranjem navedenih promjena s vremenski determiniranim ponavljanim elektrokardiogramima možemo približno odrediti hemodinamske parametre. Točnost izmjerenih vrijednosti istisne frakcije ovom metodom je uspoređen s mjerenjem invazivnom termodilucijskom tehnikom. Nedavna meta-analiza preko 200 studija je utvrdila korelaciju od 0,81 za udarni volumen i istisnu frakciju koji su izmjereni metodom IKG u usporedbi s tradicionalnim metodama. Zaključno, IKG pokazuje manju varijabilnost i veću

reproduktivnost nego mnoge druge tehnike za određivanje volumnog statusa. Neovisno o njenoj neinvazivnosti, glavna prednost IKG je to što se može koristiti za kontinuirano praćenju i identifikaciju trenda promjena volumnog statusa bolesnika. Ograničenja za obavljanje preciznog IKG mjerenja su. 1. ozbiljne kožne promjene ispitanika (veliki vrijedovi, rane, ožiljci, kruste), 2. pretjerano znojenje, neumjereno čišćenje kože alkoholom, pretjerana neuklonjena dlakavost koja sprečava ispravno ljepljenje elektroda na kožu, 3. pogrešno postavljene elektrode, 4. nemogućnost osiguravanja stabilne pozicije tijela ispitanika prilikom mjerenja (demencija, ozbiljni psihički poremećaj), 5. kontakt ispitanika s metalnim predmetom (npr. metalni okvir kreveta), 6. debljina.

Bioimpedancijska analiza vektora

Najnovija metoda za određivanje volumnog statusa je bioimpedancijska analiza vektora (BAV). Ukupna bioimpedancija tijela predstavlja kombinacija otpora, R (suprotnost tijeku izmjenične struje kroz intra i ekstracelularnu tekućinu) i reaktancije, X_c (kapacitancija koju proizvode tkivne veze i stanične membrane). Tangenta X_c/R se naziva faznim kutem i predstavlja fazu razlike između napona i struje. U vodičima bez stanica (npr. fiziološka otopina) nema kapacitancije pa stoga X_c ne možemo izmjeriti. Uključivanjem X_c , preciznost određivanja volumnog statusa je poboljšana u usporedbi s konvencionalnom bioimpedancijom. BAV mjeri volumen tekućine cijelog tijela te je validirana u bolestima bubrega, srca i jetre (44). U studiji Pillona i sur., gdje je BAV korištena kao posrednik za određivanje ukupne ultrafiltracije u preko 3000 hemodijaliznih bolesnika, pokazano je da povećana hidracija mekih tkiva utječe na preživljenje (45). BAV je također komplementarna s stres ispitivanjem miokarda. U prospektivnoj studiji Parinella i sur., mjerenjem BAV i BNP u 292 bolesnika, pokazano je da kombinacija BVA i BNP daje najprecizniju procjenu volumnog statusa (46). Postoji nekoliko ograničenja kod primjene BAV. Budući da BAV računa ukupni otpor tijela prolasku izmjenične struje, potreban je točan položaj tijela za to: ruke odvojene od tijela pod kutem od 30° i noge odvojene od tijela za 45° . Drugo ograničenje metode je to da ne razlikuje tekućinu u drugim odjeljcima kao što su pleuralni i perikardijalni izljev te ascites. BAV je kao metoda standardizirana samo za stanovnike Europe, ali ne i za osobe afričkog podrijetla. Budući da je za BAV potrebno izmjeriti samo otpor u jednoj polovici tijela (drugu polovicu izračuna za to programirani software), njena je primjena diskutabilna u bolesnika s unilateralnim abnormalnostima. U njih mjerenje vršimo isključivo

na kontralateralnoj strani te dobivene vrijednosti korigiramo sa unaprijed izračunatim koeficijentom za određenu abnormalnost.

Ultrazvuk prsnog koša

Ultrazvuk prsnog koša je u sve češćoj primjeni u jedinicama intenzivnog liječenja i njime se može odrediti količina tekućine u plućima. Nazočnost sonografskih artefakata, tzv. B-linija, ukazuje na tekućinu u intersticiju ili u alveolama (47). B-linije se najčešće vide u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca te su u proporcionalne s plućnim kapilarnim tlakom i ekstravaskularnom tekućinom u plućima. B-linije su proučavane u akutnih bolesnika te imaju jaku senitivnost i specifičnost za alveolarno-intersticijski sindrom.

Ultrazvučni promjer donje šuplje vene

Druga primjena ultrazvuka u određivanju volumnog statusa je mjerenje promjera donje šuplje vene. Metodaje evaluirana na 450 dragovoljaca kojima je izuzeto 450 ml krvi. Njezin promjer je nakon toga bio manji za više od 5 mm, neovisno o ekspiriju ili inspiriju (48). U drugoj studiji, gdje je korištena radioizotopska analiza kao zlatni standard određivanja volumnog statusa u bolesnika na hemodijalizi, Katzarskog i sur. su pokazali da su se volumen cirkulirajuće krvi i promjer donje šuplje vene smanjili tijekom hemodijalize te se povisili dva sata nakon postupka zbog ponovnog punjenja intravaskularnog prostora. To ukazuje na to da su promjene u promjeru donje šupljevene u svezi sa promjenom volumenom cirkulirajuće krvi. (49).

Zaključak

Objektivno, brzo i precizno određivanje volumnog statusa je bitno u nedijagnosticiranih i kroničnih bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja i drugim bolničkim odjelima. Pogreške koje pri tome mogu nastati mogu završiti fatalno. Povijesne metode, kao što su fizikalni pregled i radiogram srca i pluća, pokazuju stanovita ograničenja. Radioizotopska metoda za određivanje volumnog statusa predstavlja zlatni standard, ali je nepraktična, poglavito u akutnih bolesnika. Novije metode pružaju bolje mogućnosti za određivanje volumnog statusa jer su brze, neinvazivne, precizne i mogu se izvoditi uz krevet bolesnika. Među njima prednjači BAV kao metoda budućnosti za procjenu volumnog statusa u zatajivanju srca i bubrega.

Literatura

1. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008;109:182-7.
2. Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care* 2007;11:149.
3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lemiere N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14.
4. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
6. Mehta RI, Kellum JA, Shah SV i sur. Acute Kidney Injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31.
7. Bellomo R, Roco C, Kellum JA, Mehta RI. 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;8:204-12.
8. Joannidis m, Metnitz B, Bauer P i sur. Acute kidney injury in critically ill patients sllassified by AKIN versus RIFLE using SAPS3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-702.
9. Zhang J, Goode KM, Cuddihy PE, Cleland JG. Predicting hospitalization due to worsening heart failure using daily weight measurment: analysis of the Trans-European Network-Home-Care management system (TEN-HMS) study. *Eur J Heart Fail* 2009;11:420-7.
10. Blair JE, Khan S, Konstam MA i sur. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and susequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur heart J* 2009;30:1666-73.
11. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2008;12:169.
12. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.

13. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24:192-8.
14. Guerin C, Girard R, Selli JM i sur. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872-9.
15. Liano F, Junco E, Pascual J i sur. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1998;66(Supl.):S16-S24.
16. Liangos O, Rao M, Balakrishnan VS i sur. Relationship of urine output to dialysis initiation and mortality in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2005;99:56-60.
17. Klahr S, Miller SB. Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 1998;338:671-5.
18. Kellum JA. Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2008;36:141-5.
19. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L i sur. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35:1592-8.
20. Thadhani RI, Camargo CA, Xavier RJ i sur. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:350-8.
21. Bailey J, Shapiro MJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 2000;4:23-9.
22. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008;36:172-8.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H i sur. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
24. Liu KD, Matthay MA, Chertow GM. Evolving practices in critical care and potential implications for management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:869-73.
25. Van Biessen W, Yegenega I, Vanholder R i sur. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005;18:54-60.
26. Chen HH. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1089-91.

27. Shimizu H, Masuta K, Aono K i ur. Molecular forms of human brain natriuretic peptidein plasma. Clin Chim Acta 2002;316:129-35.
28. Chang AY, Abdullah SM, Jain T i sur. Association among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:109-16.
29. McCullough PA, Duc P, Omland T i sur. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003;41:571-9.
30. Anwarrudin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A i sur. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurment: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. J AM Coll Cardiol 2006;47:91-7.
31. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM i sur. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006;43:345-53.
32. Kato J, Kobayashi K, Etoh T i sur. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:180-3.
33. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. Peptides 2004;25:1369-72.
34. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS i sur. Measurment of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. J AM Coll Cardiol 2007;50:607-13.
35. Bolignano D, Donato V, Coppolino G i sur. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. Am J Kidney Dis 2008;52:595-605.
36. Mishra J,Mori K, Ma Q i sur. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. Am J nephrol 2004;24:307-15.
37. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 1989;261:884-8.
38. McGee S, Aberenethy WB, Simel DL. Is this patient hypovolemic? JAMA 1999;281:1022-9.
39. Chait A, Cohen HE, Meltzer LE, Van Durme JP. The bedside chest radiograph in the evaluation of incipient heart failure. Radiology 1972;105:563-6.

40. Collins S, Lindsell CJ, Storrow AB i sur. Prevalence of negative chest radiography in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006;47:13-8.
41. Kono T, Suwa M, Hanada H, Hirota Y, Kawamura K. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy – evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J* 1992;56:359-65.
42. Sandham JD, Hull RD, Brant RF i sur. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5-14.
43. Summers RL, Shoemaker W, Peacock WF, Ander DS, Coleman Tg. Bench to bedside: electrophysiologic and clinical principles of noninvasive hemodynamic monitoring using impedance cardiography. *Acad Emerg Med* 2003;10:669-80.
44. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G i sur. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioimpedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure. A double blind study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997-2003.
45. Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, Lazarus JM, Chertow GM. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int* 2004;66:1266-1271.
46. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P i sur. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:676-86.
47. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G i sur. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med* 2006;24:689-96.
48. Lyon M, Blaivas M, Brannan L. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss. *Am J Emerg Med* 2009;23:45-50.
49. Katzarsky K, Nisell J, Randmaa R, Danielsson A, Freyschuss U, Bergstrom J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:459-65.