

Rivascolarizzazione miocardica in pazienti con insufficienza renale cronica moderata: effetti di differenti protocolli terapeutici di protezione renale sul follow-up a lungo termine

La coronaropatia aterosclerotica è la principale causa di morte in pazienti con insufficienza renale cronica. Da Gennaio 1992 a Dicembre 2000, 67 pazienti con insufficienza renale cronica moderata venivano sottoposti presso la nostra struttura a rivascolarizzazione miocardica e venivano selezionati in modo random per l'utilizzo di due differenti protocolli terapeutici di protezione renale. Scopo di questo studio è quello di verificare l'efficacia nel follow-up a lungo termine di questi protocolli, utilizzati per ridurre l'incidenza di complicanze cardiovascolari e/o renali.

Myocardial revascularization in patients with mild chronic renal failure: effects of different therapeutic renal protecting protocols on the long-term follow-up

Summary

Coronary artery disease caused by atherosclerosis is the major cause of death in patients with chronic renal failure. From January 1992 to December 2000, 67 patients with mild chronic renal failure underwent in our department myocardial revascularization and randomly selected for the use of two different therapeutic renal protecting protocols. Aim of this study is to verify the value of these protocols on the long-term follow-up, used to reduce the incidence of cardiovascular and/or renal complications.

Troisi N, Somma C, Pinna GB, et al. Myocardial revascularization in patients with mild chronic renal failure: effects of different therapeutic renal protecting protocols on the long-term follow-up. *Trends Med* 2005; 5(2):145-150.

© 2005 Pharma Project Group srl

Nicola Troisi, Chiara Somma, Giovanni Battista Pinna, Luigi Di Tommaso, Mario Monaco, Gabriele Iannelli

Dipartimento di Medicina Interna, Geriatria, Patologia Cardiovascolare e Immunitaria e Cardiocirurgia - Università "Federico II" di Napoli

Key words:
revascularization
bypass grafting
renal failure

Ricevuto: 27-9-2004
Accettato: 15-2-2005

✉ **Nicola Troisi**
Viale dei Mille 125
50131 Firenze
Cell. 328 020 55 30
e-mail: nicolatroisi1979@libero.it

Introduzione

La coronaropatia causata da un accelerato processo di aterosclerosi¹ è la maggiore causa di morte nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). I miglioramenti raggiunti dalla terapia medica hanno provocato un incremento del numero di pazienti con IRC che vengono sottoposti ad interventi di chirurgia cardiaca per rivascolarizzazione miocardica. Tuttavia, nonostante i notevoli progressi ottenuti in ambito anestesiológico, nella terapia intensiva, nelle tecniche chirurgiche e nelle procedure di bypass cardiopolmonare, l'IRC preoperatoria resta un significativo fattore di rischio di morbidità e mortalità postoperatorie. Livelli sierici preoperatori di creatinina maggiori di 1.7 mg/dl rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di una insufficienza renale acuta postoperatoria.

Alcuni autori hanno valutato i risultati clinici della chirurgia cardiaca con l'ausilio del bypass cardiopolmonare in pazienti con IRC moderata ed altri hanno analizzato i risultati di protocolli tera-

peutici applicati per evitare l'ulteriore degenerazione della funzione renale dopo l'intervento^{1,2}. In questo studio abbiamo analizzato due gruppi di pazienti con IRC selezionati in modo randomizzato; a ciascun gruppo è stato applicato un differente protocollo terapeutico di protezione renale. Nei due gruppi abbiamo valutato la protezione renale nei confronti degli effetti indesiderati della macchina cuore-polmone e la morbilità e la mortalità nel corso di un follow-up a lungo termine.

Materiali e metodi

Da Gennaio 1992 a Dicembre 2000, 67 pazienti con IRC preoperatoria venivano sottoposti presso la nostra struttura ad intervento chirurgico in elezione di rivascularizzazione miocardica, effettuata mediante l'ausilio del bypass cardiopolmonare. Tutti i pazienti avevano un valore preoperatorio di creatininemia compreso tra 1.7 e 2.5 mg/dl con una clearance della creatinina compresa tra 20 e 40 ml/min. Le caratteristiche cliniche preoperatorie dei pazienti sono riportate nella tabella 1.

I pazienti venivano divisi in due gruppi: gruppo A e gruppo B. Il gruppo A consisteva di 36 pazienti randomizzati che venivano trattati con dosi renali di dopamina (3 mcg/kg/min) nel periodo postoperatorio solo se l'insufficienza renale progrediva verso l'oliguria o l'anuria o se vi era un significativo aumento dei livelli sierici di creatinina (produzione di urine inferiore a 30 ml/h oppure una variazione del livello basale di creatinina nel siero maggiore del 30% sulla base del calcolo della clearance della creatinina). Ventinove pazienti (80.5%) erano maschi e 7 (19.5%) erano femmi-

ne con un'età media di 64.5 ± 7.5 anni. Undici pazienti (30.5%) avevano una frazione d'eiezione ventricolare sinistra preoperatoria minore del 40% e 17 pazienti (47.2%) erano affetti da angina instabile. La creatininemia preoperatoria dei pazienti di questo gruppo era di 1.9 ± 0.1 mg/dl.

Il gruppo B era composto da 31 pazienti con IRC preoperatoria che venivano trattati con dosi renali di dopamina nel periodo preoperatorio. Ventitre pazienti (74.2%) erano maschi ed 8 (25.8%) erano femmine con un'età media di 67.1 ± 6.5 anni. Di questi, 12 pazienti (38.7%) presentavano una frazione d'eiezione ventricolare sinistra preoperatoria minore del 40% e 12 (38.7%) avevano angina instabile. Il livello preoperatorio di creatininemia di questi pazienti era di 2.0 ± 0.2 mg/dl. Tutti i pazienti ricevevano in infusione endovenosa una soluzione di furosemide e mannitolo, realizzata aggiungendo 1 g di furosemide a 500 ml di soluzione fisiologica con mannitolo al 20%; questa soluzione veniva somministrata a tutti i pazienti alla fine del bypass cardiopolmonare, indipendentemente dal valore della creatininemia nel siero. Non si sono registrate differenze statisticamente significative nei due gruppi sia per quanto riguarda le variabili preoperatorie sia per ciò che concerne i fattori di rischio, come mostrato in tabella 1.

La tecnica chirurgica era standard per tutti i pazienti. Una dose di eparina di 3mg/kg veniva somministrata a tutti prima della cannulazione per l'inizio del bypass cardiopolmonare. L'Activated Clotting Time (ACT) veniva mantenuto costantemente al di sopra di 480 secondi durante tutta la durata della circolazione extracorporea. Il bypass cardiopolmonare veniva avviato mediante cannulazione arteriosa in aorta ascendente e singola cannu-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche preoperatorie dei pazienti inclusi nello studio.

	Gruppo A (36 pazienti)	Gruppo B (31 pazienti)	p
Età (anni)	64.5 ± 7.5	67.1 ± 6.5	n.s.
Sesso (M/F)	29/7	23/8	n.s.
Diabete	16 (44.4%)	18 (58.1%)	n.s.
Angina instabile	17 (47.2%)	12 (38.7%)	n.s.
Progresso infarto del miocardio	22 (61.1%)	17 (54.8%)	n.s.
Frazione di eiezione preoperatoria < 40%	11 (30.5%)	12 (38.7%)	n.s.
Classe funzionale NYHA IV	7 (19.4%)	11 (32.2%)	n.s.
Valore della creatininemia (mg/dl)	1.9 ± 0.1	2.0 ± 0.2	n.s.
Clearance della creatinina (ml/min)	39.5 ± 7.2	41.3 ± 7.6	n.s.

n.s. = non significativa

lazione venosa in atrio destro. In tutti i pazienti venivano usati ossigenatori e pompe standard ed inoltre la protezione miocardica veniva ottenuta mediante l'utilizzo di una soluzione cardioplegica anterograda fredda. Un graft di arteria mammaria interna sinistra veniva utilizzato in tutti i pazienti (nel 98.5% dei casi l'anastomosi di questo graft veniva effettuata con l'arteria discendente anteriore). Tutte le anastomosi prossimali e distali venivano realizzate in corso di clampaggio aortico. Inoltre, durante il bypass cardiopolmonare la temperatura corporea veniva mantenuta intorno ai 34°C e il flusso pulsatile di pompa era 2.4 l/min/mq con una pressione arteriosa media di 65-70 mmHg.

Le complicanze cardiache postoperatorie includevano l'infarto del miocardio e la sindrome da bassa gittata, che richiedeva l'impiego di agenti inotropi (dobutamina 5 mg/kg/min) e/o l'impiego di un pallone intraortico. Le complicanze neurologiche venivano divise in disfunzione neurologica temporanea con agitazione, delirio e disorientamento, senza conseguenze tardive, ed ictus con deficit locali o generali causati da lesioni neurologiche identificate alla tomografia assiale computerizzata. Le complicanze respiratorie erano rappresentate da insufficienza respiratoria primaria causata da infezioni oppure da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), da pneumotorace o da una prolungata ventilazione mecca-

ca. Come già detto, una produzione di urine inferiore a 30 ml/h oppure una variazione del livello basale di creatinina nel siero maggiore del 30% sulla base del calcolo della clearance della creatinina veniva considerata come indice di significativo deterioramento postoperatorio della funzione renale.

Tutte le variabili sono mostrate come media più o meno la deviazione standard. Le differenze tra i due gruppi rispetto ai dati clinici sono state valutate con il test di Student o con il test del χ^2 . Una *p* minore di 0.05 è stata considerata statisticamente significativa.

Risultati

I risultati sono mostrati nella tabella 2. Nel gruppo A 3 pazienti decedevano nell'immediato periodo postoperatorio con un tasso globale di mortalità ospedaliera dell'8.3%. Due pazienti (5.5%) decedevano per complicanze cardiache e l'altro paziente (2.8%) decedeva in seguito ad una sepsi. Di tutti i pazienti appartenenti al gruppo A, 8 pazienti (22.2%) richiedevano il trattamento emodialitico nell'immediato periodo postoperatorio. Sempre nel gruppo A, 7 pazienti (19.4%) mostravano complicanze neurologiche con ictus o disfunzione temporanea. Una prolungata assistenza ventilatoria meccanica si rendeva necessaria per 16 pazienti (44.4%), 5 dei quali (13.9%) soffriva-

Tabella 2. Risultati a breve termine dopo procedure standard di bypass cardiopolmonare.

	Gruppo A (36 pazienti)	Gruppo B (31 pazienti)	p
Sanguinamento (ml)	620 ± 190	590 ± 160	n.s.
Trasfusioni	30 (83.3%)	23 (74.2%)	n.s.
Unità di globuli rossi concentrati	4.1 ± 2.0	5.3 ± 2.7	n.s.
Tempo di degenza in UTI (giorni)	4.0 ± 1.1	3.6 ± 1.7	n.s.
Tempo di degenza ospedaliera (giorni)	11.0 ± 4.3	9.3 ± 2.6	n.s.
Mortalità ospedaliera	3 (8.3%)	2 (6.4%)	n.s.
Reintervento per sanguinamento	3 (8.3%)	2 (6.4%)	n.s.
Mediastinite	1 (2.8%)	0 (0%)	n.s.
Sepsi	2 (5.5%)	0 (0%)	n.s.
Sindrome da bassa gittata	13 (36.1%)	8 (25.8%)	n.s.
Polmonite	5 (13.8%)	3 (9.7%)	n.s.
Prolungata assistenza ventilatoria meccanica	16 (44.4%)	11 (35.4%)	n.s.
Complicanze neurologiche	0 (0%)	0 (0%)	n.s.
Disfunzione neurologica temporanea	5 (13.8%)	4 (12.9%)	n.s.
Stroke	2 (5.5%)	0 (0%)	n.s.
Trattamento emodialitico	8 (22.2%)	5 (16.1%)	n.s.

n.s. = non significativa

no di complicanze respiratorie, mentre 13 (36.1%) soffrivano di complicanze cardiache con sindrome da bassa gittata.

Nel gruppo B 2 pazienti (6.4%) decedevano nell'immediato periodo postoperatorio, uno per un infarto acuto del miocardio e l'altro per insufficienza multiorgano. Nel periodo postoperatorio 5 pazienti (16.1%) venivano sottoposti ad emodialisi, ma nessuno di questi richiedeva questo trattamento a lungo termine (*p* non significativa). Quattro pazienti (12.9%) presentavano complicanze neurologiche temporanee e 3 pazienti (9.7%) mostravano complicanze respiratorie. Inoltre, 8 pazienti (25.8%) mostravano una sindrome da bassa gittata cardiaca.

Non si registravano differenze statisticamente significative per ciò che concerne la mortalità e le complicanze cardiache, respiratorie e neurologiche mettendo a confronto i due gruppi, come indicato nella tabella 2, mentre una differenza significativa veniva registrata solo nella necessità di prolungare il trattamento emodialitico a lungo

termine nei pazienti appartenenti al gruppo B. Le differenze nei livelli sierici della creatinina e nella clearance della creatinina tra i due gruppi durante il periodo postoperatorio sono indicate, rispettivamente, nella figura 1 e nella figura 2.

Il follow-up medio è stato di 36 ± 12 mesi. Il follow-up è stato realizzato con visite personali oppure con questionari telefonici, raggiungendo un 95% di risposte da parte dei pazienti in entrambi i gruppi (31/33 in A e 28/29 in B). Nel gruppo A si sono verificati 5 decessi (15.1%), mentre nel gruppo B sono deceduti 3 pazienti (10.3%) (*p* non significativa); nel gruppo A ai pazienti si è resa necessaria nel follow-up la somministrazione di 58.8 ± 29.5 mg/die di furosemide con un incremento medio dei livelli di creatinina nel siero di 0.40 ± 0.05 mg/dl/anno, mentre i pazienti del gruppo B hanno necessitato di 39.1 ± 18.7 mg/die di furosemide (*p*=0.003) con un incremento medio del valore sierico di creatinina di 0.35 ± 0.04 mg/dl/anno (*p* non significativa). Nel follow-up 2 pazienti (6.0%) del gruppo A e 3 pazienti (10.3%) del gruppo B hanno richiesto il trattamento emodialitico (*p* non significativa).

Infine, l'incidenza di angina, la necessità di ripetere la coronarografia ed un nuovo infarto miocardico non letale si è registrato rispettivamente nel 27.3% (9/33), nel 36.4% (12/33) e nel 18.2% (6/33) dei pazienti del gruppo A e nel 24.1% (7/29), nel 34.5% (10/29) e nel 13.8% (4/29) dei pazienti del gruppo B (*p* non significativa per tutte le variabili). Non si sono registrate differenze statisticamente significative nell'incidenza di complicanze cardiovascolari e/o renali nei due gruppi (tabella 3).

Figura 1. Variazioni della creatininemia nel periodo postoperatorio.

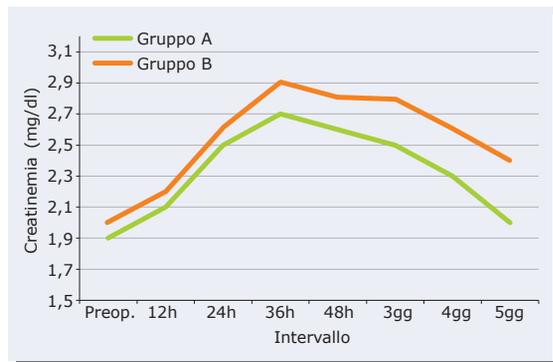
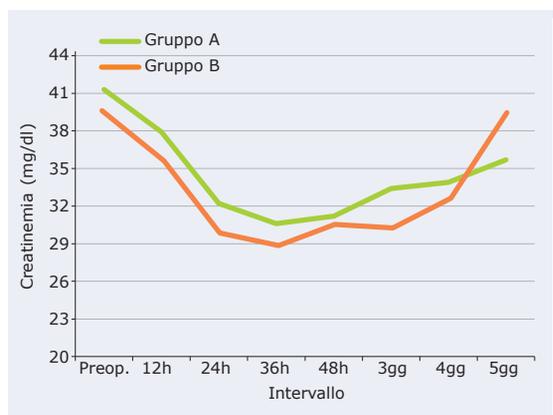


Figura 2. Variazioni della clearance della creatinina nel periodo postoperatorio.



Discussione

Nonostante i miglioramenti delle tecniche di bypass cardiopolmonare, dell'anestesia e della gestione in terapia intensiva, l'insufficienza renale acuta che si manifesta dopo chirurgia cardiaca e che richiede la dialisi, resta un significativo fattore di rischio con un tasso di mortalità globale che oscilla tra il 40 e il 60%^{3,4}.

L'origine multifattoriale di questa condizione include la risposta infiammatoria sistemica, la perdita della perfusione pulsatile durante il bypass cardiopolmonare e l'ipoperfusione renale conseguente alla disfunzione contrattile del miocardio^{5,6}. L'ischemia inevitabile e transitoria normalmente provocata dal bypass cardiopolmonare causa distruzione dell'epitelio tubulare senza effettiva ne-

Tabella 3. Follow-up.

	Gruppo A (31 pazienti)	Gruppo B (28 pazienti)	p
Decessi	5 (15.1%)	3 (10.3%)	n.s.
Dose di furosemide somministrata (mg/die)	58.8 ± 29.5	39.1 ± 18.7	0.003
Incremento medio della creatininemia (mg/dl/anno)	0.40 ± 0.05	0.35 ± 0.04	n.s.
Tattamento emodialitico a lungo termine	2 (6.0%)	7 (24.1%)	< 0.05
Angina	9 (27.3%)	7 (24.1%)	n.s.
Coronarografia	12 (36.4%)	10 (34.5%)	n.s.
Infarto del miocardio	6 (18.2%)	4 (13.8%)	n.s.

n.s. = non significativa

crossi tubulare, che spesso induce una conseguente insufficienza renale⁷.

Nel nostro studio, abbiamo considerato pazienti con una moderata insufficienza renale cronica, caratterizzata da un valore di creatininemia compreso tra 1.7 ed 2.5 mg/dl ed una clearance della creatinina di 20-40 ml/min. Abbiamo considerato un livello di creatininemia relativamente basso come indicatore di insufficienza renale cronica. La gestione terapeutica nel periodo perioperatorio di pazienti con elevati livelli di creatininemia è fondamentale; ciò implica un costante monitoraggio dell'equilibrio idrico, una valutazione dell'equilibrio acido-base e della concentrazione elettrolitica e il mantenimento di un normale livello di potassio per prevenire l'insorgenza di aritmie potenzialmente fatali.

Molti protocolli terapeutici sono stati proposti per evitare l'insufficienza renale acuta postoperatoria; essi sono stati basati tutti sull'incremento della produzione di urina con l'infusione di furosemide e di mannitolo e sulla protezione della funzione renale con l'infusione di dilatatori delle arterie renali, come la dopamina o il fenoldopam^{8,9}. Una bassa dose di dopamina (2-3 mcg/kg/min) stimola i recettori specifici della zona corticale del rene (DA1), inducendo un incremento dell'80% del flusso plasmatico renale e della filtrazione glomerulare con conseguente incremento dell'escrezione di acqua e di sali^{10,11}. L'efficacia della dopamina non è ancora stata ben dimostrata^{12,13}, ma la maggior parte degli studi riporta che le infusioni devono essere iniziate quando le urine prodotte si riducono notevolmente e/o quando si osserva un notevole incremento dei livelli sierici di creatinina.

Recentemente, Sirivella et al.³ hanno riportato risultati favorevoli in pazienti con insufficienza re-

nale preoperatoria trattati con infusione continua di furosemide, mannitolo e dopamina, mostrando una riduzione nella necessità di sottoporre questi pazienti alla dialisi nell'immediato periodo postoperatorio. Comunque, questo tipo di trattamento ha richiesto la dialisi nel 33% dei pazienti con una preesistente disfunzione renale.

Woo et al.¹⁴ hanno valutato pazienti cardiocirurgici ad alto rischio di disfunzione renale postoperatoria in relazione all'età, alla frazione di eiezione ventricolare sinistra, al diabete mellito ed all'angina instabile, determinando l'escrezione urinaria della proteina legante il retinolo (retinol binding protein o RBP), che potrebbe rappresentare un indicatore di danno tubulare renale. Essi hanno concluso che le dosi di dopamina renale non sono sufficienti per garantire la protezione renale.

Il nostro intento era quello di determinare se una strategia profilattica avesse potuto fornire una protezione renale in pazienti con una moderata disfunzione renale. A tal scopo, è stato utilizzato un protocollo aggressivo di protezione renale con infusioni di dopamina alla dose di 3 mcg/kg/min prima dell'inizio della circolazione extracorporea in un gruppo di pazienti con insufficienza renale cronica moderata già diagnosticata. Questi pazienti sono stati confrontati con un gruppo omogeneo di pazienti, nei quali l'infusione di dopamina veniva iniziata solo dopo l'inizio di complicanze renali nel periodo postoperatorio.

Il nostro studio ha confermato che i pazienti con IRC, anche se moderata, dovrebbero essere valutati con estrema cura prima di essere sottoposti ad interventi di cardiocirurgia a causa del significativo incremento della mortalità e della morbidità, che si registra in questi pazienti nel momento in cui sono sottoposti ad intervento a cuore

aperto. Nonostante un protocollo profilattico, consistente nell'infusione preoperatoria di dopamina nei pazienti del gruppo B per mantenere il flusso plasmatico renale durante la perfusione extracorporea ed un'attenta valutazione della funzione renale per identificare un'insufficienza renale allo stadio iniziale, non si sono avuti risultati clinici ottimali durante l'ospedalizzazione.

Conclusioni

Il protocollo suggerito non si presenta di aiuto nella prevenzione dell'insufficienza renale e nella riduzione della probabilità di dialisi postoperatoria. Le terapie utilizzate per diminuire la degenerazione della funzione renale non sembrano essere efficaci a lungo termine nel ridurre l'inciden-

za di complicanze cardiovascolari e/o renali, come l'emodialisi, in questi pazienti.

La rivascolarizzazione miocardica a cuore battente sembra essere la sola strategia che offre una reale protezione renale e vi sono numerosi studi che confermano tale opinione¹⁵⁻¹⁸. Comunque, a tutt'oggi non vi sono certezze che la rivascolarizzazione miocardica a cuore battente possa impedire l'evoluzione di un'insufficienza renale acuta in pazienti con disfunzione renale preoperatoria^{19,20}. Noi crediamo che pazienti con funzione renale danneggiata siano dei buoni candidati per il bypass a cuore battente, ma col tempo dati forniti da trials randomizzati e controllati sono richiesti prima che si possa fare una raccomandazione corretta riguardo all'intervento ideale per una ottimale rivascolarizzazione miocardica. **TiM**

Bibliografia

1. Hirose H, Amano A, Takahashi A, *et al.* Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction (serum creatinine =2.0mg/dl). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:565-72.
2. Durmaz I, Büket S, Atay Y, *et al.* Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:306-15.
3. Sirivella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:501-06.
4. Cherlow GM, Levy EM, Hammermeister KE, *et al.* Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104:343-48.
5. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, *et al.* Acute renal failure associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:1107-12.
6. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-59.
7. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, *et al.* Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003; 75(3):906-12.
8. Warnock DG. Diuretics. In: Katzung BG, eds. *Basic clinical pharmacology*, 3rd ed. Norwalk, CT : Appleton and Lange, 1987:169-182.
9. Ebadi M. Diuretics. In: Ebadi M, eds. *Pharmacology*, 2nd ed. Boston : Little Brown, 1993: 227-239.
10. Olsen NV. Effects of dopamine on renal hemodynamics tubular function and sodium excretion in normal humans. *Dan Med Bull* 1998; 45:282-97.
11. Davis R, Lappas D, Kirklin J, *et al.* Acute oliguria after cardio-pulmonary bypass: renal functional improvement with low-dose dopamine infusion. *Crit Care Med* 1982; 10(2):852-56.
12. Parks RW, Diamond T, McCrory DC, *et al.* Prospective study of postoperative renal function in obstructive jaundice and the effect of perioperative dopamine. *Br J Surg* 1994; 81:437-439.
13. Tang ATM, El Gamel A, Keevil B, *et al.* The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:717-722.
14. Woo EBC, Tang ATM, El Gamel A, *et al.* Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: science or fiction? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:106-111.
15. Ascione R, Clinton LT, Underwood MJ, *et al.* On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:493-498.
16. Magee MJ, Coombs LP, Peterson ED, *et al.* Patient selection and current practice strategy for off-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108:II9-II14.
17. Van Belleghem Y, Caes F, Maene L, *et al.* Off-pump coronary surgery: surgical strategy for high-risk patient. *Cardiovasc Surg* 2003; 11:75-79.
18. Bucerius J, Gummert FJ, Walther T, *et al.* On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1250-1256.
19. Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, *et al.* Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesth Analg* 2000; 91:1080-1084.
20. Sakagoshi N, Yasuda H, Tayama M. The analysis of renal function in off-pump coronary artery bypass grafting. *Kyobu Geka* 2003; 56:857-860.

