

# Prevenca kontrastom indukovanej nefropatie u stredne rizikových pacientov v podmienkach Kardiocentra Třinec

Alexandra Vodzinská, Marian Branny, Jan Indrák, Jindřich Černý, Igor Nykl, Jaroslav Januška

Kardiocentrum Nemocnice Podlesí, Třinec

**Úvod:** Intravenózne podanie fyziologického roztoku pred a po podaní kontrastnej látky je najúčinnnejšie preventívne opatrenie proti vzniku kontrastom indukovanej nefropatie u vysoko rizikových pacientov.

**Cieľ štúdie:** Overiť účinnosť intravenózneho podania fyziologického roztoku v prevencii kontrastom indukovanej nefropatie u stredne rizikových pacientov a porovnanie účinnosti fyziologického roztoku a roztoku bikarbonátu.

**Metodika:** Do súboru sme zaradili 118 pacientov. 71 z nich konsekutívne prichádzajúcich k plánovanej koronarografii (SKG) alebo koronárnej angioplastike (PCI), ktorí v skórovacom systéme dosiahli súčet bodov v rozmedzí stredného rizika, sme randomizovali do dvoch skupín. Jednej bol podaný intravenózne plný fyziologický roztok, druhej ekvimolárny bikarbonát. Renálne funkcie týchto pacientov sme porovnali s výsledkami kontrolnej skupiny tvorenej 47 pacientmi, ktorí hydratovaní neboli. Za 3 a 30 dní od expozície kontrastnou látkou bol všetkým pacientom skontrolovaný mineralogram a renálne funkcie.

**Výsledky:** Vznik kontrastom indukovanej nefropatie bol štatisticky významne ( $p$  value  $< 0,01$ ) ovplyvnený výškou vstupnej kreatininovej klirens, prítomnosťou diabetu a vekom pacienta, pod hranicou štatistickej významnosti bolo množstvom použitej kontrastnej látky a vplyv pohlavia.

**Záver:** Intravenózna hydratácia fyziologickým roztokom v skupine stredne rizikových pacientov, ktorí podstúpili selektívnu koronarografiu alebo koronárnu angioplastiku, neznížila štatisticky významne vznik CIN. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel ani medzi hydratáciou fyziologickým roztokom a bikarbonátom.

**Kľúčové slová:** kontrastom indukovaná nefropatia, hydratácia, kreatininová klirens.

## Strategy to reduce the risk of contrast-induced nephropathy in patients at moderate risk in Cardiocenter Třinec

Intravenous administration of physiological saline solution before and after examination using contrast medium is effective in prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients.

**Aim:** to test effectiveness of the intravenous administration of the physiological saline solution in prevention of the contrast-induced nephropathy in medium-risk patients to compare the effectiveness of the physiological saline solution to the bicarbonate solution.

**Methods:** medium risk group of 118 patients undergoing coronary angiography or coronary angioplasty was tested. 71 patients were randomly divided into two groups. The first group was given the physiological saline solution, while the second group was given the bicarbonate solution. The results of renal function tests were compared to those from control group without any hydration (47 patients). All patients were checked for mineralogram and the renal functions after 3 and 30 days.

**Results:** Development of the contrast-induced nephropathy (CIN) was significantly influenced ( $p$  value  $< 0.01$ ), by the entry level of creatinin clearance, presence of diabetes mellitus and age. Statistically insignificant were the amount of contrast solution and sex.

**Conclusion:** The development of CIN was not significantly influenced using the intravenous hydration with the physiological saline at medium-risk patients undergoing selective coronary angiography or coronary angioplasty. The statistically significant difference between the hydration using the physiological saline and the bicarbonate has not been found.

**Key words:** contrast-induced nephropathy, hydration, creatinin clearance.

Interv Akut Kardiol 2009; 8(2): 70–73

Kontrastom indukovaná nefropatia je definovaná ako zhoršenie renálnych funkcií (vzostup sérového kreatinínu o viac ako 25 % alebo 44,2  $\mu\text{mol/l}$ ) (1) behom troch dní po intravenózne aplikácii kontrastnej látky, pri absencii inej etiológie (23).

Incidencia CIN v posledných dekádach klesla z 15 % na 7 % (2) vďaka väčším znalostiam o problematike, zlepšeniu preventívnych opatrení a používaniu iodových kontrastných látok s nižšou renálnou toxicitou.

Stále však zostáva 3. najčastejšou príčinou vzniku akútneho renálneho zlyhania v súvislosti s hospitalizáciou. I u stredne rizikových pacientov vznikne v 12,8 % prípadov a znamená 5,7% zvýšenie ich jednoročnej mortality (3, 4, 5, 6).

V prevencii vzniku CIN sú uznávané nasledujúce opatrenia: vysadenie nefrotoxickej medikácie, adekvátne hydratácia, farmakologická prevencia a vhodný výber a použitie kontrastnej látky.

Adekvátne intravenózne hydratácia má podľa doterajších výsledkov ako jediná konzistentný pozitívny efekt pri znižovaní rizika vzniku CIN u vysoko rizikových pacientov (7, 8, 9).

Cieľom našej práce bolo zistiť, či dôjde k zníženiu vzniku CIN u pacientov so stredným rizikom v skupine hydratovaných fyziologickým roztokom oproti skupine, ktorá hydratovaná nebola. Ďalším cieľom bolo zistiť, či má lepší preventívny účinok podanie plného

fyziológického roztoku alebo ekvimolárneho bikarbonátu.

Metodika

Protokol štúdie bol schválený miestnou etickou komisiou a všetci pacienti, ktorí spĺňali vstupné kritériá pre zaradenie do štúdie a podpísali informovaný súhlas, boli vyšetrení a zaradení od marca 2008 do konca mája 2008.

Vstupné kritériá

- 1. vek nad 18 rokov,
- 2. schopnosť podpísať informovaný súhlas,
- 3. plánovaná SKG alebo PCI,
- 4. stredne vysoké riziko vzniku CIN podľa bodovacieho skóre: súčet bodov 6–16. (10)

Použité bodovacie skóre

- Hypotenzia .....5b
- IABK .....5b
- SZ .....5b
- Vek nad 75 .....4b
- Anémia .....3b
- Diabetes .....3b
- KL každých 100 ml .....1b
- GFR 0,7–1,0 ml/sec .....2b
- 0,4–0,7 ml/sec .....4b

IABK – intraaortálna balónková kontrapulzácia; SZ – srdcové zlyhanie; KL – kontrastná látka; GFR – kreatinínová klírens.

Kreatinínová klírens bola vypočítavaná zo zjednodušenej MDRD formuly (10–14):

- GFR:  $186 - \text{sérový kreatinín (}\mu\text{mol/l)} \times \text{vek}$  ( $\times 0,742$  ak je pacient žena).

Vylučovacie kritériá

- 1. vek pod 18 rokov,
- 2. neschopnosť podpísať informovaný súhlas,
- 3. bodovacie skóre rovné a väčšie ako 16 alebo rovné a menšie ako 5,
- 4. kontraindikácia k PCI/SKG,
- 5. manifestné srdcové zlyhanie v krátkodobej minulosti,
- 6. EF pod 30%,
- 7. kreatinínová klírens pod 0,4 ml/sec/1,72 m<sup>2</sup>,
- 8. akútne renálne zlyhanie,
- 9. alergia na kontrastnú látku.

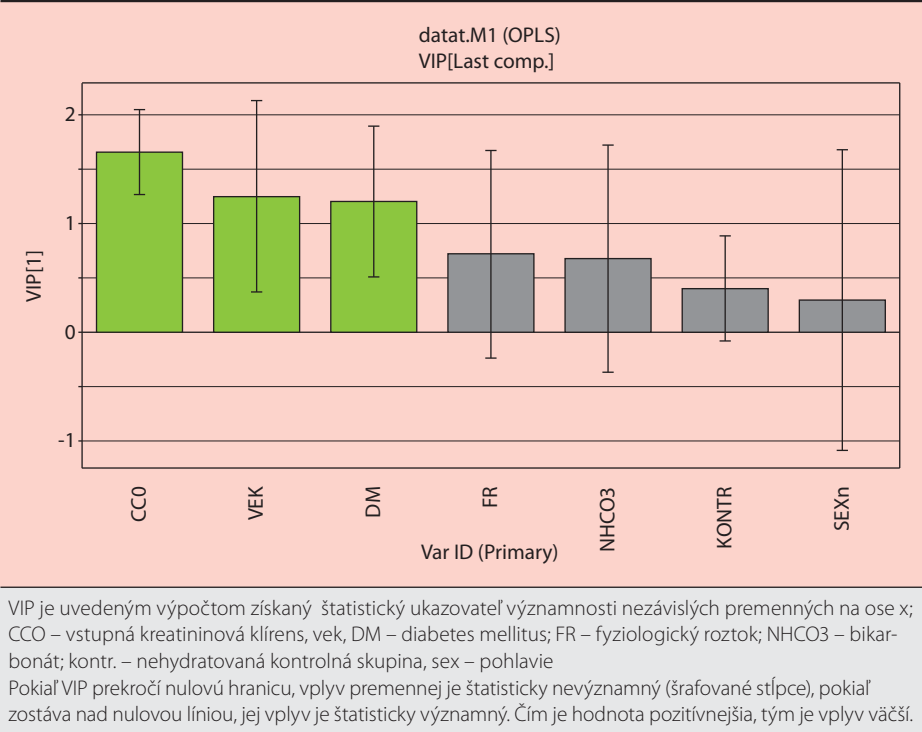
Pacientov sme rozdelili do troch skupín. V skupine A dostali 3 hodiny pred expozíciou kontrastnou látkou a 12 hodín po nej intravenóznú infúziu plného fyziológického roztoku rýchlosťou 1,0 ml/kg/hodinu. V skupine B dostali 154 mEq roztok bikarbonátu v rovnakej dávke, rýchlosti a trvaní infúzie. Kontrolnú skupinu

Tabuľka 1. Charakteristika súboru

|                     | Fyziologický roztok              | Bikarbonát                             | Bez infúzie                            |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Počet pacientov     | 35 (29,66 %)                     | 36 (30,50 %)                           | 47 (39,80 %)                           |
| Pohlavie            | Ženy 21 (60 %)<br>Muži 14 (40 %) | Ženy 26 (72,22 %)<br>Muži 10 (27,78 %) | Ženy 23 (48,94 %)<br>Muži 24 (51,06 %) |
| Vek rovný a viac 75 | 27 (77,14 %)                     | 22 (61,12 %)                           | 8 (17,02 %)                            |
| Vek menej ako 75    | 8 (22,08 %)                      | 14 (38,88 %)                           | 39 (82,98 %)                           |
| Diabetes mellitus   | 19 (54,28 %)                     | 24 (66,66 %)                           | 41 (87,23 %)                           |
| KL viac ako 100 ml  | 21 (60 %)                        | 24 (66,66 %)                           | 22 (46,80 %)                           |
| CCO 0,4–0,7         | 13 (37,14 %)                     | 8 (22,22 %)                            | 14 (29,78 %)                           |
| Vznik CIN           | 2 (5,71 %)                       | 4 (11,11 %)                            | 3 (6,38 %)                             |
| PCI                 | 15 (42,85 %)                     | 13 (36,11 %)                           | 16 (34,04 %)                           |

KL – kontrastná látka; CCO – kreatinínová klírens; CIN – kontrastom indukovaná nefropatia; PCI – koronárna angioplastika

Obrazok 1. Výsledky: Dáta pred redukciou počtu nezávislých premenných



C tvorili pacienti bez hydratacie- sem boli zaradení pacienti, ktorým z logistických dôvodov nemohla byť v rámci prevencie CIN podaná infúzia. Buď to boli pacienti, ktorí prišli bez preprocedurálnych odberov a na základe u nás odobraných odberov splnili vstupné kritériá. Alebo sem boli zaradení pacienti vyšetrení v rámci ambulaného programu, ich doba hospitalizácie bola v priemere 7–8 hodín.

Všetkým pacientom boli na 3. a 30. deň od procedúry urobené kontrolné krvné odbery. Laboratória ani spádoví ošetrojúci lekári nemali prístup k informáciám o zaradení pacientov.

- Na hodnotenie závislosti zmeny kreatinínovej clearance po pri hydratacii v uvedenom režime na vstupnej kreatinínovej clearance, veku, pohlaví, type infúzie, prítomnosti diabetu a na objeme použitej kontrastnej

látky bola použitá viacrozmerná regresia metódou ortogonálnych parciálnych najmenších štvorcov. Metodika umožňuje podobne ako viacnásobná regresia simultánne vyhodnotenie vplyvu nezávislých premenných na závislú premennú, na rozdiel od viacnásobnej regresie je však schopná pracovať i s vysoko korelovanými nezávislými premennými (zvláda problém multikolinearity). Umožňuje tiež oddelenie jednej komponenty (prediktívnej) vysvetľujúcej rozptyl závislej premennej pomocou lineárnej kombinácie nezávislých premenných za predpokladu maximálnej korelovanosti iba korelovanot medzi nezávislými premennými. Pre hodnotenie bol použitý program SIMCA v. 11 od firmy Umetrics AB (Umeå,

Švédsko). Metrické premenné boli pred vlastným spracovaním upravené mocninou transformáciou na maximálnu zhodu s Gaussovským rozdelením pre dosiahnutie nezávislosti rozptylu a symetrie dát, na tento účel byl využitý program Statgraphics Centurion v. XV (Statpoint Inc., Herndon, Virginia, USA).

- Regresné koeficienty boli transformované a študentizované

Výsledky

V našom súbore mala štatisticky významný vplyv na zhoršenie renálnych funkcií výška vstupnej kreatininovej klírens ( $P < 0,01$ ), prítomnosť cukrovky a vek pacienta, ľahko pod hranicu významnosti bol vplyv množstva použitého kontrastu a vplyv pohlavia. Nezistili sme štatisticky významný rozdiel výskytu CIN medzi skupinou pacientov hydratovanou fyziologickým roztokom a bikarbonátom, štatistickú významnosť nedosiahol ani rozdiel výskytu CIN medzi hydratovanou a nehydratovanou skupinou.

Diskusia

Vplyv predchádzajúceho zníženia renálnych funkcií i množstva použitej kontrastnej látky na vznik kontrastom indukovanej nefropatie sa javil v súlade s doteraz publikovanými prácami (15, 16, 17, 18).

Rozdiel medzi spôsobom hydratácie (fyziologický roztok versus bikarbonát) v našom súbore nebol štatisticky významný, rovnako ako rozdiel medzi hydratovanou a nehydratovanou skupinou.

Výsledky mohli byť ovplyvnené zvoleným spôsobom hydratácie – 3 hodiny pred expozíciou a 12 hodín po expozícii kontrastom. Doba pred podaním kontrastnej látky bola doporučená minimálna a zvolili sme ju s ohľadom na celkovú dĺžku hospitalizácie pacientov v našej nemocnici. Keďže väčšina pacientov prichádzala z iných pracovísk ráno v deň vyšetrenia, nebolo možné použiť dlhší časový interval hydratácie pred vyšetrením. Väčšina pacientov bola potom prepustená na druhý deň, takže 12-hodinový interval hydratácie po podaní kontrastnej látky už dodržaný byť mohol.

Pre podanie bikarbonátu sme sa rozhodli na základe výsledkov niekoľkých prác, v ktorých pacienti hydratovaní týmto spôsobom mali štatisticky významne nižší výskyt CIN (5, 24). Rovnako ako autori uvedených prác sme aj my použili ekvimolárny roztok bikarbonátu, doba podávania a charakteristika sledovaného súboru sa líšili.

**Tabuľka 2.** Závislosť zmeny kreatininovej clearance na veku pacienta, bazálna kreatininová clearance a prítomnosť diabetu (DM), závislosť bola hodnotená viacrozmernou regresiou (metódou ortogonálnych projekcií latentných štruktúr, OPLS), hodnoty v tabuľkách predstavujú komponentné váhy pre jednotlivé premenné vyjadrené jednak vo forme regresných koeficientov a jednak vo forme korelácií závislých premenných so spoločnou prediktívnou komponentou extrahujúcich variabilitu nezávislých premenných, ktorá je výhradne zdieľaná s variabilitou závislej premennej

| Premenné      |                    | Komponentne váhy prediktívnej komponenty |                         |              |                 |           |
|---------------|--------------------|------------------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------|-----------|
|               |                    | PP <sup>a)</sup>                         | CI (95 %) <sup>b)</sup> | PP/CI (95 %) | R <sup>c)</sup> | p-hodnota |
| ΔCC (CC3–CC0) | Závislá premenná   | 0,327                                    | 0,132                   | 2,47         | 0,345           | p < 0,01  |
| Věk           | Nezávislá premenná | -0,520                                   | 0,250                   | -2,08        | -0,542          | p < 0,01  |
| CC0           |                    | -0,691                                   | 0,184                   | -3,76        | -0,729          | p < 0,01  |
| DM            |                    | 0,502                                    | 0,299                   | 1,68         | 0,536           | p < 0,01  |

a) Pp – komponentná váha komponenty vyjadrená ako regresný koeficient; b) interval spoľahlivosti; c) komponentná váha prediktívnej komponenty vyjadrená ako korelačný koeficient promennej s prediktívnou komponentou.

Naše výsledky sú limitované nízkym počtom zaradených pacientov a celkovým malým množstvom podanej kontrastnej látky. To je určite dané i kombinovaným náborom pacientov – podstupujúcich diagnostickú koronarografiu, pri ktorej množstvo podávaného kontrastu zriedkavo prekročí uznávanú hranicu 100 ml, a pacientov, ktorým bola po vyšetrení vykonaná i angioplastika. Tí takmer vždy dostali väčšie množstvo kontrastnej látky. Pravdepodobne preto v našom súbore nebolo množstvo kontrastnej látky štatisticky významným ovplyvňujúcim faktorom vzniku CIN.

V literatúre nie su známe veľké prospektívne štúdie, ktoré by randomizovali pacientov do skupiny s hydratáciou a do skupiny bez hydratácie. My sme skúsili výsledky hydratovaných pacientov porovnať s výsledkami pacientov, ktorí k nám prišli v rámci ambulantného vyšetrenia. To znamená, že boli u nás hospitalizovaní v priemere 8–9 hodín. Táto skupina sa od randomizovaných pacientov líšila výrazne nižším zastúpením pacientov nad 75 rokov, bolo v nej viac mužov a diabetikov. V ostatných sledovaných parametroch (množstvo podanej kontrastnej látky, zastúpenie pacientov so stredne zníženou vstupnou kreatininovou klírens či vykonaná angioplastika) sa zloženie skupiny nelíšilo.

V našom súbore sme nesledovali prítomnosť ovplyvňujúcej medikácie (v pozitívnom ani negatívnom smere).

Ďalším limitujúcim faktorom je zaradenie iba stredne rizikových pacientov. Pri tejto voľbe sme vychádzali z dlhodobého pozorovania, že väčšina pacientov, ktorá k nám prichádzala na vyšetrenie, patrila do skupiny so stredným rizikom vzniku kontrastom indukovanej nefropatie podľa uvedeného skórovacieho systému. A práve v tejto skupine sa nachádzali pacienti

s kombinovaným rizikovým profilom – diabetici, pacienti so stredne zníženou kreatinovou klírens a starší ľudia, ktorých počty medzi vyšetrovanými v posledných rokoch výrazne stúpili.

Preto sme chceli overiť, či je možné i u týchto pacientov použitím skráteného hydratačného režimu znížiť riziko vzniku CIN.

Záver

V našej práci sme nedokázali štatisticky významné zníženie rizika vzniku kontrastom indukovanej nefropatie u stredne rizikových pacientov podaním intravenózneho fyziologického roztoku ani ekvimolárneho bikarbonátu.

Pretože však z podobných prác vyplýva, že dehydratácia potencuje riziko renálneho zlyhania po podaní kontrastných médií, špeciálne u pacientov s cukrovkou a ďalšími rizikovými faktormi (20, 21, 22), intravenózna hydratácia vysoko pravdepodobne zostane dôležitým preventívnym opatrením v príprave rizikových pacientov pred angiografickým vyšetrením.

Bezpochyby však budú potrebné ďalšie poznatky a randomizované štúdie s dostatočným počtom pacientov.

*Špeciálne poďakovanie patrí  
M. Hillovi za štatistické spracovanie,  
P. Kufovej, B. Szmekovej, D. Sporyszovej  
a kolektívu sestier za prácu na projekte.*

Literatura

1. Thomsen HS, Morcos SK Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. Br J Radiol 2003; 76: 513–518.  
2. Bartolomew BA, Hajari KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O Neil WW. Impact of nephropathy after percutaneous intervention and method for risk stratification. Am J Cardiol 2004; 93: 1515–1519.  
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. AM J Kidney Dis 2002; 39: 930–936.

4. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, March S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized Comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–336.
5. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA III, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
6. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, Early CM. What is the best hydration regimen to prevent contrast-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 6: 1–7.
7. Krauski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 699–702.
8. Taylor AJ, Hitchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARADE: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction- a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570–1574.
9. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Aggarwal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29–C34.
10. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
11. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167–184.
12. Serious Renal Dysfunction Risk After PCI Can Be Predicted. *Am Heart J* 2006; 255: 260–266.
13. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast medium: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4: 65–69.
14. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS. Calibration and random variation of serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920–929.
15. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J, on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(suppl): 27K–36K.
16. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore (tm). Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119–124.
17. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004; 20: 505–509.
18. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 859–861.
19. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259–265.
20. Pomeranc MM. Acute renal failure in association with administration of radiographic contrast material. *JAMA* 1978; 239: 125–127.
21. Port FK, Wagoner RD, Fulton RE. Acute renal failure after angiography. *Mayo Clin Proc* 1974; 121: 544–550.
22. Weinrauch LA, Robertson WS, Eélia LA. Contrast media-produced acute renal failure. *JAMA* 1978; 239: 2018–2019.
23. McCullough PA. *JACC*, 51: 1419–1428.
24. Emin-E. Ozcan and colleagues: Sodium bicarbonate best for prevention of contrast induced nephropathy. *Am Heart J* 2007; 154: 539–544.

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2009

Článek přijat po přepracování: 10. 2. 2009

Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2009

---

**MUDr. Alexandra Vodzinská**

Kardiocentrum Nemocnice Podlesí  
Konská 453, 739 61 Třinec  
alexandra.vodzinská@nempodlesi.cz

---