

PREVENCE KONTRASTEM INDUKOVANÉ NEFROPATIE VE STARŠÍ POPULACI S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

Jan Matějka^{1,2}, Ivo Varvařovský², Petr Vojtíšek¹, Aleš Herman², Vladimír Rozsívál², Jiří Kvasnička¹

¹Kardiologické oddělení, Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

²Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

Účel studie: Ověřit účinnost teofylinu v prevenci kontrastem indukované nefropatie (CIN) v adekvátně hydratované populaci.

Metody: Randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie. Bylo zařazeno 56 pacientů podstupujících koronarografii a/nebo perkutánní koronární intervenci (PCI), 31 do teofylinové větve (200 mg i. v. před výkonem) a 25 do placebové větve. Primárním sledovaným ukazatelem byl vzestup sérového kreatininu mezi počátkem studie a jejím ukončením 48 hodin po koronarografii. Jako kontrast byl použit izoosmolární iodoxanol.

Výsledky: Demografická data placebové i teofylinové skupiny jsou podobná: odhadovaná glomerulární filtrace (33 ± 10 vs. 33 ± 10 ml/min/1,73m²; $p = 0,87$), diabetes mellitus (80 % vs. 71 %; $p = 0,44$), spotřeba kontrastní látky (94 ± 35 vs. 95 ± 38 ml; $p = 0,89$). Sérový kreatinin významně nevzrostl 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI (180 ± 45 vs. 184 ± 53 μmol/l; $p = 0,67$). Nebyl také výrazný rozdíl v jeho hladině mezi oběma léčebnými skupinami ani na počátku (182 ± 52 vs. 179 ± 40 μmol/l; $p = 0,62$), ani při ukončení studie (182 ± 60 vs. 186 ± 47 μmol/l; $p = 0,79$). CIN se vyskytla u 5,4 % pacientů.

Závěry: Při důsledné parenterální hydrataci a použití minimálního nutného množství kontrastní látky bylo dosaženo nízké incidence CIN. Preventivní efekt teofylinu nebyl v našem souboru pozorován.

Klíčová slova: kontrastní látky, chronická renální insuficience, angioplastika, koronarografie, teofylin.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY PREVENTION IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Purpose of the trial: To test effectiveness of theophylline in contrast-induced nephropathy (CIN) prevention in well hydrated population.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 56 patients undergoing coronary angiography (CAG) and/or percutaneous coronary intervention (PCI) were enrolled, 31 to theophylline group (200 mg IV before procedure) and 25 to placebo group. The primary end-point was increase in serum creatinine from baseline to study termination 48 hours after CAG. Iso-osmolar contrast iodoxanol was used.

Results: Demographics are similar in both placebo and theophylline groups: estimated glomerular filtration rate (33 ± 10 vs. 33 ± 10 ml/min/1.73m²; $p = 0,87$), diabetes mellitus (80 % vs. 71 %; $p = 0,44$), amount of contrast used (94 ± 35 vs. 95 ± 38 ml; $p = 0,89$). Serum creatinine did not increase 48 hours after CAG and/or PCI (180 ± 45 vs. 184 ± 53 μmol/l; $p = 0,67$). There was no difference between two treatment groups neither at baseline (182 ± 52 vs. 179 ± 40 μmol/l; $p = 0,62$) nor at study termination (182 ± 60 vs. 186 ± 47 μmol/l; $p = 0,79$). CIN occurred in 5.4 % patients.

Conclusions: Low CIN incidence was achieved using parenteral hydration and minimum necessary amount of contrast. Prophylactic effect of theophylline was not observed.

Key words: contrast media, chronic kidney disease, angioplasty, coronary angiography, theophylline.

Interv Akut Kardiol 2008; 7(2): 50–53

Úvod

V posledních letech jsme byli svědky narůstajícího počtu diagnostických koronarografií a perkutánních koronárních intervencí. Se vzestupem počtu intervenčních zákroků se zvyšuje zastoupení akutních výkonů a řešení komplexních lézí⁽¹⁾. Na druhé straně stoupá také věk a komorbidita vyšetřované populace přinášející vyšší riziko možných periprocudálních komplikací.

Akutní zhoršení renálních funkcí po podání kontrastní látky, kontrastem indukovaná nefropatie (CIN), je třetí nejčastější příčinou akutní renální insuficience vzniklé za hospitalizace⁽²⁾. CIN je sdružena s vyšší morbiditou a se zvýšením hospitalizační i dlouhodobé mortality a představuje tak závažnou komplikaci invazivního vyšetření^(3, 4, 5).

V prevenci CIN jsou kromě hydratace, hypo- nebo izoosmolárních kontrastních látek a hemoelminačních metod používána i farmaka. Cílem naší práce bylo zjistit účinnost důsledné protokolem stanovené parenterální hyd-

ratace a užití minimálního nutného množství izoosmolární kontrastní látky v prevenci CIN ve starší populaci zatížené vysokým rizikem rozvoje této komplikace a ověřit nebo vyloučit nezávislý preventivní vliv antagonisty adenosinu teofylinu.

Soubor nemocných a metody

Na našem pracovišti, Kardiologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice, jsme provedli prospektivní monocentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Tato proběhla v období od května 2005 do srpna 2007. Protokol studie byl schválen etickou komisí naší nemocnice.

K zařazení do studie byli zvažováni pacienti podstupující koronarografii a/nebo PCI s opakovaně zjištěnou hladinou sérového kreatininu (S-Cr) přesahující 130 μmol/l. Vyloučeni byli pacienti mladší 18 let, dlouhodobě dialyzovaní, těhotné a kojící ženy, epileptici, pacienti s tyreotoxikózou, s arytmiemi s oběho-

MUDr. Jan Matějka

Kardiologické oddělení PKN, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
e-mail: matejcata@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2008
Článek přijat po přepracování: 31. 1. 2008
Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2008

Tabulka 1. Vstupní charakteristiky souboru a rizikové faktory CIN

	Kontrolní skupina (n = 25)	Teofylinová skupina (n = 31)	Celý soubor (n = 56)	p
Věk – roky	75***	75***	75***	
Kvartilové rozpětí	71–77	69–80	70–80	
Ženské pohlaví – počet (%)	9 (36)	13 (42)	22 (39)	0,65**
Diabetes mellitus – počet (%)	20 (80)	22 (71)	42 (75)	0,44*
Sérový kreatinin (μmol/l)	182 ± 52	179 ± 40	180 ± 45	0,62* ⁺
eGFR (ml/min/1,73m ²)	33 ± 10	33 ± 10	33 ± 10	0,87*
Kvartilové rozpětí	26–41	24–40	25–41	
LVEDP (mm Hg)	18 ± 11	15 ± 8	16 ± 8	0,43*
EFLK < 40 % – počet (%)	6 (24)	8 (26)	14 (25)	0,88**
ACEI – počet (%)	9 (36)	13 (42)	22 (39)	0,65**
PCI – počet (%)	12 (48)	10 (32)	22 (39)	0,23**
Množství kontrastní látky (ml)	94 ± 35	95 ± 38	94 ± 36	0,89*

Kontinuální parametry jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Procenta jsou uvedena v závorkách.

eGFR = odhadnutá glomerulární filtrace podle vzorce MDRD, LVEDP = end-diastolický tlak v levé komoře srdeční, EFLK = ejekční frakce levé komory srdeční, ACEI = inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, PCI = perkutánní koronární intervence.

*Studentův nepárový t test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

**Chí-kvadrát test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

⁺Wilcoxonův nepárový test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

***Medián.

vou nestabilitou, těžkou jaterní lézí, alergií na teofylin a klinickými známkami dehydratace nebo nemožností přijímat perorálně tekutiny.

První den byly pacientům po podepsání informovaného souhlasu provedeny krevní odběry včetně S-Cr. Tato byla opakovaně stanovena druhý den a při splnění vstupních kritérií byli pacienti náhodně zařazeni do placebové nebo teofylinové větve. V placebové větvi bylo podáno 500 ml izotonického fyziologického roztoku v hodinové infuzi, v teofylinové větvi bylo podáno 205,7 mg teofylinu (Syntophyllin®, Hoechst-Biotika) v 500 ml izotonického fyziologického roztoku v hodinové infuzi. Infuze byla podána studijní sestrou minimálně 90 minut před počátkem invazivního zákroku. Pacient, ošetřující lékaři, katetризující lékaři i členové studijního týmu byli zaslepeni. Ihned po ukončení koronarografie a/nebo PCI pokračovala parenterální hydratace kontinuální infuzí fyziologického roztoku podávanou rychlostí 0,5 ml/hod/kg tělesné hmotnosti, infuze byla zastavena po 24 hodinách, tedy třetí den sledování. Po celou dobu průběhu studie byli pacienti vyzýváni k vysokému perorálnímu příjmu tekutin. Při invazivním vyšetření byla použita izosmolární kontrastní látka iodixanol (Visipaque®, GE Healthcare). Katetризující lékaři se snažili omezit počet angiografických projekcí a nástřiků kontrastní látky na nezbytné minimum. Ventrikulografie injektorem byla zpravidla nahrazena změřením enddiastolického tlaku v levé komoře (LVEDP) s případným orientačním nástřikem malého množství kontrastní látky injekční stříkačkou. S-Cr byla stanovena také třetí a čtvrtý den. Čtvrtý den byl poslední vizitou v rámci studie. Glomerulární filtrace byla odhadnuta podle MDRD vzorce⁽⁶⁾. Laboratorní odběry byly prováděny v certifikované laboratoři naší nemocnice. Invazivní procedury byly provedeny v katetřizační laboratoři s vysokým objemem PCI (více než 1 200/rok, více než 300 PCI na operátora a rok). Primárním výsledným ukazatelem byl vzestup sérového kreatininu za 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI. Tento laboratorní ukazatel není totožný s definicí CIN, v naší práci byl použit vzhledem k předpokládané incidenci zhoršení renálních funkcí a velikosti souboru. Sekundárním výsledným ukazatelem byl výskyt kontrastem indukované nefropatie za 48 hodin po invazivním výkonu. K určení výskytu CIN byla použita standardní definice, tedy vzestup S-Cr ≥ 44,2 μmol/l absolutně nebo ≥ 25 % relativně oproti vstupní hodnotě⁽⁷⁾.

Statistika

Spojité data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka, medián nebo kvartilové rozpětí. Dichotomická data jsou vyjádřena jako absolutní hodnoty a/nebo procenta. K porovnání kontinuálních dat byl použit Studentův nepárový

Tabulka 2. Porovnání příjmu a výdeje tekutin v den 2 a den 3

	Den 2	Den 3	p
Příjem tekutin (ml/den)	2 960 ± 850	2 060 ± 640	< 0,001
Výdej tekutin (ml/den)	2 710 ± 1 230	1 850 ± 880	0,001

V den 2 byla prováděna perorální hydratace a protokolem stanovená parenterální hydratace.

V den 3 byla prováděna perorální hydratace.

K porovnání byl použit Studentův nepárový t test.

t test nebo Wilcoxonův nepárový test. K porovnání dichotomických dat byl použit chí-kvadrát test. Při výpočtu velikosti vzorku jsme na základě předchozích analýz předpokládali S-Cr v obou léčebných větvích 170 μmol/l a rozdíl hladin 35 μmol/l při ukončení studie. Zařazení 25 pacientů do každé větve by umožnilo dosažení 5% hladiny významnosti při 80% síle testu.

Výsledky

Celkově bylo zařazení do studie zváženo u 137 pacientů, 86 z nich splnilo vstupní kritéria. Do sledování bylo nakonec zařazeno 56 pacientů, zbytek tvořili pacienti, kteří odmítli podepsat informovaný souhlas, a ti s nekompletními laboratorními daty (28 respektive 2 pacienti). Zařazení byli starší pacienti (medián 75 let). Zastoupen byl vysoký podíl diabetiků (75 %), 75 % pacientů mělo glomerulární filtraci nižší než 40 ml/min/1,73m², 25 % pacientů mělo systolickou dysfunkci levé komory srdeční s ejekční frakcí pod 40 % a 39 % podstoupilo perkutánní koronární intervenci. Teofylinová a placebová větev byly srovnatelné z pohledu rizikových faktorů CIN. Údaje jsou shrnuty v tabulce 1.

Periprocedurální hydratace

Dosažení adekvátní hydratace bylo (jak zmíněno v úvodu) základním východiskem této práce. Kromě perorální hydratace, ke které byli pacienti vyzýváni od prvního dne do ukončení studie, byla prováděna i protokolem stanovená hydratace parenterální. Tato spočívala v rychlé infuzi normálního fyziologického roztoku před invazivním výkonem a v následné kontinuální infuzi v trvání 24 hodin po podání kontrastní látky. Význam parenterální hydratace dokumentuje statisticky významný rozdíl v průměrném příjmu a výdeji tekutin ve studované populaci mezi dny 2 a 3 (tabulka 2). Zatímco v den 2 byla podávána protokolem stanovená infuzní léčba a perorální tekutiny, v den 3 byly podávány pouze tekutiny per os.

Adekvátní hydratace ve studované populaci je dokumentována hodnotami end-diastolického tlaku v levé komoře srdeční (LVEDP) na horní hranici normy 16 ± 8 mm Hg. Zhoršení měštnavé slabosti srdeční vyžadující intravenózní po-

Tabulka 3. Sérová koncentrace kreatininu při vstupu do studie a při jejím ukončení				
Sérová hladina kreatininu	Kontrolní skupina (n = 25)	Teofylinová skupina (n = 31)	Celý soubor (n = 56)	P
Vstupní, den 2 (μmol/l)	182 ± 52**	179 ± 40***	180 ± 45****	0,62**
Ukončení studie, den 4 (μmol/l)	182 ± 60**	186 ± 47***	184 ± 53****	0,79**

*Studentův nepárový t test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.
 *Wilcoxonův nepárový test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.
 **K porovnání v rámci souboru použit Studentův nepárový t test a Wilcoxonův test, p = 0,99.
 ***K porovnání v rámci skupiny použit Studentův nepárový t test a Wilcoxonův test, p = 0,52.
 ****K porovnání v rámci skupiny použit Studentův nepárový t test a Wilcoxonův test, p = 0,67.

dání diuretik se vyskytlo u 3 (5,4 %) pacientů a nevedlo k nutnosti intubace nebo umělé plicní ventilace.

Spotřeba kontrastní látky

Průměrná spotřeba izosmolární kontrastní látky při koronarografii a/nebo PCI činila 94 ± 36 ml. V jednotlivých léčebných větvích se spotřeba významně nelišila (94 ± 35 ml a 95 ± 38 ml; p = 0,89).

Primární výsledný ukazatel

Sérová koncentrace kreatininu (S-Cr) při vstupu do studie a na jejím konci 48 hodin po aplikaci kontrastní látky je zobrazena v tabulce číslo 3. Je patrné, že nedošlo k významnému vzestupu S-Cr na konci studie v celém souboru ani v jedné z léčebných větví. Teofylinová i placebová větev se zároveň nelišily ani při vstupním vyšetření, ani při ukončení sledování.

Sekundární výsledný ukazatel

Kontrastem indukovaná nefropatie byla zaznamenána u 3 (5,4 %) pacientů. Ačkoliv byli všichni v teofylinové větvi, rozdíl ve výskytu v obou větvích nedosáhl statistické významnosti – 0 (0 %) vs. 3 (9,7 %); p = 0,11.

Žádný pacient během sledování nezemřel a žádný z pacientů nemusel být dialyzován.

Diskuze

Základním zjištěním naší práce je nízký výskyt zhoršení renálních funkcí v souvislosti s aplikací radioktrastní látky. Fakt nevhodného výběru vzorku může být vyloučen, pokud znovu zhodnotíme rizikový profil našeho souboru: zhruba tři čtvrtiny pacientů byly starší než 70 let, dvě třetiny z nich byli diabetici, tři čtvrtiny měly chronickou renální insuficienci s glomerulární filtrací nižší než 40 ml/min/1,73m² a čtvrtina z nich měla glomerulární filtraci nižší než 20 ml/min/1,73m². Mehranová a spoluautoři navrhli jednoduché skóre k určení rizika CIN, tzv. CIN risk score⁽⁸⁾. Tabulka 4 shrnující jednotlivé třídy rizika dle Mehranové a jejich zastoupení v našem souboru demonstruje vysoké riziko studované populace.

Nízkou incidenci zhoršení renálních funkcí lze přisoudit několika faktorům. Jsou to

1. množství a typ použité kontrastní látky
2. důsledná parenterální hydratace
3. absence pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) léčených direktní PCI.

Tabulka 4. Zastoupení jednotlivých tříd CIN risk score ve studovaném souboru				
CIN risk score	Nízké	Zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké
Předpokládaná incidence CIN (%)	7,5	14	26,1	57,3
Zastoupení v našem souboru – počet (%)	7 (12)	25 (45)	20 (36)	4 (7)

CIN – kontrastem indukovaná nefropatie.
 CIN risk score – předpokládaná incidence CIN v závislosti na demografických a periprocedurálních parametrech.

Ad 1 Množství a typ použité kontrastní látky

Předchozí multivariantní analýzy ukázaly, že množství podané kontrastní látky má vliv na výskyt CIN zejména v rizikové populaci. Panuje obecná shoda, že u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73m² by dávka kontrastní látky neměla přesahovat 100 ml^(8, 9). Praktický je tzv. Cigarroa kvocient vypočítaný jako množství podané kontrastní látky (ml) násobené sérovou hladinou kreatininu (mg/dl) a dělené tělesnou hmotností (kg). Kvocient vyšší než 5 je provázen zvýšeným rizikem CIN. (10) Medián tohoto kvocientu v naší populaci činil 2,1 – spotřeba kontrastní látky tedy byla nízká. Průměrná spotřeba kontrastního materiálu ve studovaném souboru dosahovala zhruba 95 ml, zatímco její medián na našem pracovišti u běžných výkonů odhadnutý dle údajů pro pojišťovny činí 150 ml. Snaha o minimalizaci dávky tedy byla efektivní. Tabulka 5 srovnává dříve publikované studie zabývající se prevencí CIN z pohledu vstupního kreatininu a množství podané kontrastní látky. Ukazuje, že některé studie se paradoxně zaměřují na preventivní efekt léku a zároveň jsou pacienti v nich zařazení vystaveni vysoké zátěži kontrastem. Izoosmolární kontrastní látka iodixanol vedla ve studii provedené Aspelinem k nižšímu vzestupu kreatininu než hypoosmolární iohexol (11 ± 18 vs. 48 ± 87 μmol/l). V této studii byli zařazení diabetici s renální insuficiencí a incidence CIN v iodixanolové větvi byla 3,1 %⁽¹¹⁾. Tato příznivá data nás vedla k použití iodixanolu v naší práci a byla prakticky reprodukována vzhledem k absenci významného vzestupu sérového kreatininu po koronarografii v našem souboru. Na druhé straně nedávna velká multicentrická studie neprokázala výhodu iodixanolu oproti hypoosmolární kontrastní látce⁽¹²⁾.

Ad 2 Hydratace

Ačkoliv je intravenózní hydratace fyziologickým roztokem nebo bikarbonátem sodným v prevenci kontrastní nefropatie všeobecně doporučována, její účinnost je dokumentována malými studiemi a empirickými daty^(16, 17, 18). Parenterální hydratace v den invazivního vyšetření byla definována protokolem naší studie. Byla doprovázena vyšším příjmem a výdejem tekutin v porovnání s pouhou hydratací perorální. Navíc rychlá infuze fyziologického roztoku těsně před koronarografií/PCI následovaná kontinuální 24hodinovou infuzí redukovanou rychlostí

Tabulka 5. Přehled randomizovaných studií v prevenci CIN s ohledem na rizikový profil a spotřebu kontrastní látky					
Autor a odkaz	Rok	Počet pacientů	Vstupní S-Cr (μmol/l)	Průměrná spotřeba kontrastu (ml)	Incidence CIN (%)
Marenzi ¹³	2006	354	94*	274 ± 113	33
Huber ¹⁴	2003	100	152 ± 61	217 ± 95	20
Aspelin ¹¹	2003	129	132 ± 47	162 ± 82	3,1 (26,2)**
Manske ¹⁵	1990	59	522	30–50	25–50
Naše data	2007	56	182 ± 52	94 ± 35	5,4

S-Cr – sérový kreatinin, CIN – kontrastem indukovaná nefropatie
 *medián
 **iodixanolová skupina (iohexolová skupina)

po výkonu se ukázala jako bezpečná z hlediska zhoršování srdečního selhání, nutnosti intubace nebo umělé plicní ventilace. Tento přístup by mohl zkrátit trvání hospitalizace a její náklady v porovnání se standardně užívanou dvanáctihodinovou infuzí předcházející aplikaci kontrastní látky⁽¹⁷⁾.

Ad 3 Absence pacientů se STEMI

Pacienti se STEMI léčení přímou PCI jsou náchylní k rozvoji CIN bez ohledu na vstupní sérovou hladinu kreatininu^(13, 19). Tato skupina nebyla zahrnuta do naší studie vzhledem k nepřijatelnému prodloužení času do reperuze při podání studijní medikace. Absence této skupiny pacientů pravděpodobně přispěla k nižšímu výskytu CIN.

Limitace práce

Mezi limitace práce patří velikost souboru a dále absence pacientů přijatých pro STEMI a léčených direktně angioplastikou. Nepřítomnost této rizikové skupiny ve studované populaci pravděpodobně snížila incidenci CIN.

Opatření vedoucí k prevenci kontrastní nefropatie je možno obecně rozdělit do čtyř skupin zahrnujících:

1. periprocedurální hydrataci,
2. užití minimálního množství hypo- nebo izosmolární kontrastní látky,
3. hemoelminační metody (hemofiltrace a hemodialýzy),
4. užití farmak.

Zatímco první dvě výše zmíněné skupiny lze považovat za prokázané, existuje v indikaci posledních dvou preventivních modalit kontroverze^(16, 20). Z farmak

používaných v prevenci CIN je pravděpodobně účinný N-acetyl cystein^(19, 21). Paradoxně se některé studie soustředí na preventivní efekt léku a nemají protokol stanovenou parenterální hydrataci a pacienti v nich zařazení jsou vystavováni vysokým dávkám kontrastní látky.

Účinnost teofylinu, antagonisty adenosinu, v prevenci CIN byla studována v několika studiích a metaanalýze s rozporuplnými výsledky^(14, 22). Pravděpodobným mechanismem účinku tohoto léku je pokles glomerulární vazokonstrikce po aplikaci kontrastní látky způsobený antagonismem adenosinu⁽²³⁾. Huber a spolupracovníci ve své práci dosáhli snížení výskytu CIN z 20 % na 4 % u 100 pacientů podstupujících koronarografii s hypoosmolárním iomeprolem při předlčení teofylinem⁽¹⁴⁾. V naší práci nebyl preventivní efekt teofylinu prokázán. Nízká incidence CIN v obou léčebných skupinách znemožňující detekci statisticky významného rozdílu v obou skupinách je jedním z možných vysvětlení. Neúčinnost studované látky v prevenci CIN byla nicméně zjištěna také v několika předchozích studiích⁽¹⁶⁾.

Závěry

V populaci starších pacientů s chronickou renální insuficiencí podstupujících koronarografii a/nebo PCI byl detekován nízký výskyt zhoršení renálních funkcí při důsledné parenterální hydrataci a použití minimálního nutného množství izosmolární kontrastní látky. Preventivní efekt antagonisty adenosinu teofylinu nebyl prokázán. Příští studie zabývající se prevencí CIN by se měly zaměřit na ještě rizikovější populaci při samozřejmě podmínce důsledné aplikace prokázaných preventivních opatření.

Projekt byl řešen s účelovou podporou

IGA Ministerstva zdravotnictví ČR, projekt číslo 1A/8652-3.

Literatura

1. Cook S, Walker A, Hügli O, Togni M, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(6): 375–382.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(5): 930–936.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105(19): 2259–2264.
4. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108(22): 2769–2775.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR et al. CIN Consensus Working Panel. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A): 5K–13K.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461–470.
7. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21): 1449–1450.
8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1393–1399.
9. Davidson C, Stacul F, McCullough PA et al. CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol*. 2006; 98(6A): 42K–58K.
10. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86(6 Pt 1): 649–652.
11. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. for the NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 491–499.
12. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S et al. Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of con-

trast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115(25): 3189–3196.

13. Marenzi G, Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354(26): 2773–2782.

14. Huber W, Schiepek C, Ilgmann K et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91(10): 1157–1162.

15. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89(5): 615–620.

16. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113(14): 1799–1806.

17. Trivedi HS, Moore H, Nasr S et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(1): C29–C34.

18. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(19): 2328–2334.

19. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(9): 1780–1785.

20. Lee PT, Chou KJ, Liu CP et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1015–1020.

21. Briguori C, Colombo A, Violante A et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J*. 2004; 25(3): 206–211.

22. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1087–1093.

23. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, Yates MS, El Nahas AM, Morcos SK. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci* 2000; 98(3): 303–311.