

KONTRASTOVÁ NEFROPATIA DNES (FENOLDAPAM NEUSPEL V ŠTÚDII CONTRAST)

Katarína Lacová
Nemocnice Třebíč

Kontrastová nefropatia (KN) je bežnou príčinou porúch renálnych funkcií po koronarografii. KN sa spája so zvýšenou mortalitou i morbiditou, včítane trvalých porúch renálnych funkcií, krátkodobej dialýzy a predĺženej hospitalizácie. Článok sa venuje incidencii, definícii, patofyziológii, rizikovým faktorom, liečbe KN; poskytuje prehľad dokázaných preventívnych opatrení. V prevencii KN sa doporučuje: analýza rizikových faktorov, použitie nízko- a izoosmolárnych kontrastných látok (KL) u vysokorizikových pacientov; aplikácia malých objemov KL; časový odklad u niektorých skupín pacientov; hydratácia; použitie acetylcysteínu, prerušenie liečby diuretikami, ACEI a nesteroidnými antiflogistikami (NSA) na 1–2 dni pred výkonom. Fenoldapam nepreukázal redukcii incidence KN v štúdií CONTRAST (veľká randomizovaná preventívna štúdia).
Kľúčové slová: kontrastová nefropatia, kontrastné látky, rizikové faktory, prevencia.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY TODAY (FENOLDAPAM DID NOT SUCCEED IN CONTRAST STUDY)

Contrast nephropathy (CN) is a common cause of renal dysfunction after coronary angiography. CN is associated with increased morbidity and mortality, including the permanent impairment of renal function, short-term dialysis and extended hospitalization. This article discusses the incidence, definition, pathophysiology, risk factors, treatment of CN; provides an overview of proven preventive interventions. Analysis of risk factors; use of low – or isoosmolar contrast media (CM) in high-risk patients; application of small volumes CM; time delay in some groups of patients; hydration; use of acetylcysteine; discontinuation of diuretics, ACE inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory medications 1 to 2 days before procedure are recommended in prevention of CN. Fenoldapam showed no reduction in the incidence of CN in the CONTRAST study (large randomised preventive trial).

Key words: contrast nephropathy, contrast media, risk factors, prevention.

Interv Akut Kardiolog 2005;4:33–37

Úvod

Nefrotoxická jódových rádiokontrastných látok (KL) je známa niekoľko desaťročí.

Jód je silným oxidačným činidlom – zlúčeniny jódu sú zložkou antiseptických roztokov. V posledných rokoch stúpa počet kontrastných vyšetrení predovšetkým vďaka rozvoju intervenčnej kardiológie. Tým sa kontrastová nefropatia (KN) stala epidemiologicky závažným fenoménom. Vo vyspelých krajinách sa KN stáva najčastejšou príčinou akútneho renálneho zlyhania. Významne zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientov, ktorí podstúpili ekonomicky náročné procedúry. Nezanedbateľne zvyšuje skoré i neskoré náklady na ich liečbu.

Definícia

Kontrastová nefropatia je obvykle definovaná ako zhoršenie renálnych funkcií so vzostupom hodnoty sérového kreatinínu (S-krea) o viac než 44 $\mu\text{mol/l}$ alebo o viac než 25% východiskovej hodnoty počas 48 h od podania kontrastnej látky (KL), ak tento vzostup nemožno vysvetliť inak⁽¹⁾.

Pod renálnym zlyhaním (ARF – Acute renal failure) rozumieme stav, keď obličky nie sú schopné udržať normálne vnútorné prostredie ani za bazálnych podmienok. Renálna insuficiencia (RI) je stav, keď obličky udržia normálne vnútorné prostredie za bazálnych podmie-

nok, avšak nie pri zvýšenej záťaži (infekcie, operácie, nadmerný prísun vody, sodíka, bielkovín). Tieto dva pojmy sa v bežnej praxi často zamieňajú.

Epidemiológia

Incidencia KN v neselektovanej populácii pacientov sa uvádza v širokom rozmedzí 1–28% (dlho nebola KN jednotne definovaná). Celková ročná mortalita pacientov so vzostupom S-krea o 264 $\mu\text{mol/l}$ a viac je až 37,8%⁽²⁾.

U rizikových pacientov je situácia veľmi závažná, incidencia dosahuje až 30–50%.

Ročná mortalita pacientov s chronickou renálnou insuficienciou (CHRI) s S-krea nad 159 $\mu\text{mol/l}$, ktorí dostali KL, bola aj bez vzniku KN vysoká, celkovo 19,4%. U pacientov s KN bez nutnosti hemodialýzy bola mortalita 35,4% a u dialyzovaných pacientov až 45,2%⁽³⁾.

Dve veľké štúdie so 7586 a 8628 pacientami po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) zistili incidenciu 3,3% a 16,5% (použili rôzne diagnostické kritériá). Celkovo 0,3–4% pacientov po i. v. podaní KL vyžaduje dlhodobú dialýzu⁽⁴⁾, dočasnú dialýzu asi 10–25% pacientov⁽¹⁾.

Napriek zdokonaľovaniu techniky a KL sa očakáva vzostup výskytu KN. Napr. v USA vzrástol počet katetrizácií srdca o 341% za posledné dve dekády⁽⁵⁾.

Patogenéza KN

KN je multifaktoriálne ochorenie, v jej patogenéze sú dodnes viaceré nejasnosti. Ak nastane ARF, väčšinou ide o kombináciu pre-renalného a renálneho zlyhania.

1. Priama cytotoxicita

V svetle najnovších klinických štúdií sa javí ako najvýznamnejší patogenetický faktor⁽⁵⁾. Za priamu cytotoxicitu KL zodpovedá v prvom rade tvorba voľných kyslíkových radikálov. Na zvieratách bolo preukázané, že hypertonické KL vedú k apoptóze tubulárnych aj glomerulových buniek. Zvlášť vulnerabilné sú tubulárne bunky, dôvodom je niekoľko: Dreň obličiek je primárne relatívne hypoxická, za fyziologických podmienok je PaO_2 v kôre okolo 50 mmHg, v dreni 10–20 mmHg⁽⁶⁾. Perfúzia vnútornej drene je primárne nízka; medulárny prietok je vždy postkortikálny. Okrem toho dochádza k úniku kyslíka difúziou z tepny do žily, nakoľko v dreni sú arteria a vasa recta v tesnej blízkosti. Nepomer sa zvyšuje pri poklese perfúzného tlaku a zvýšených metabolických nárokov na tubuly.

2. Poruchy renálnej hemodynamiky

Po podaní KL sa mení renálna hemodynamika, odpoveď je bifázická. V kôre (podstatne menej v dreni) nastáva krátko prechodná va-

Článok prijatý redakciou: 9. 9. 2004
Článok prijatý k publikácii: 17. 12. 2004

MUDr. Katarína Lacová
Nemocnice Třebíč, Purkyňovo nám. 2, 674 01 Třebíč
e-mail: katarina.lacova@nem-tr.cz

zodilatacia, čo odkrví už primárne relatívne hypoxickú dreň. V druhej fáze nastáva v celom parenchýme prolongovaná **vazokonstrikcia**, ktorá vedie k poklesu glomerulovej filtrácie.

Známe sú viaceré lokálne dreňové mediátory tejto reakcie.

Vazodilatátory: oxid dusnatý, prostaglandín E₂, dopamín, urodilatín. **Vazokonstrikčný:** endotelín, angiotenzín II, vazopresín. Pozorovalo sa aj pôsobenie KL na krvinky (zmena deformability erytrocytov, nepublikovaný údaj). Vystupňovaná hypoxia vedie až k nekróze tubulárnych buniek, ktoré sú na hypoxiu citlivejšie vďaka svojej vysokej metabolickej aktivite.

3. Potencujúce mechanizmy

Koncentrácia KL sa v tubuloch zvyšuje vďaka rezorpcii vody, elektrolytov a urey.

Pri zníženej perfúzii obličiek dochádza k poklesu glomerulovej filtrácie (GF), predlžuje sa eliminácia KL z obehu a potencuje sa ich cytotoxický i hemodynamický efekt.

Priebeh KN

Mierny vzostup S-krea je po podaní KL obvyklý. Ak dôjde ku KN, jej typický priebeh je benigný, väčšinou ide o laboratórnu diagnózu u asymptomatického pacienta, bez oligúrie. K vzostupu S-krea dochádza počas 24–48 h po podaní KL, vrcholové hodnoty sa dosahujú v 3. až 5. dni, návrat na bazálne hodnoty je za 1–3 týždne^(2, 4). U väčšiny chorých sa zachytí úbytok diurézy, malá selektívna proteinúria a enzýmúria (nekoreluje so závažnosťou KN). Väčšinou nastane úplná reštitúcia renálnych funkcií, časť pacientov potrebuje dočasnú ev. dlhodobú dialýzu^(1, 4).

Diagnostika KN

Kontroly sérového kreatinínu, urey, ionogramu a monitoring diurézy sú u rizikových pacientov nevyhnutnosťou. Robia sa pred výkonom a po 24 h. Ak došlo k ich vzostupu, treba ich monitorovať každých 24 h. Je potrebné používať obidva spôsoby hodnotenia, absolútne i relatívne zmeny kreatinínu⁽⁷⁾, aby neunikli pozornosti zdanlivo malé výkyvy S-krea u pacientov s malou masou svaloviny (napr. u žien, hypostenikov).

Pri včasný skrining je vhodné vyšetrenie enzýmúrie v rannej vzorke moču. Najčastejšie sa vyšetruje alkalická fosfatáza (ALP) a N-acetyl-D-glukozaminidáza (NAG). Možno použiť aj alanín-aminopeptidázu, gama-glutamyltransferázu a cytoplazmatické laktát-dehydrogenázy.

Cave: Enzýmúria nekoreluje s vrcholovou hodnotou S-krea ani so závažnosťou KN. Príčina nie je jasná⁽⁸⁾.

Stanovenie proteinúrie nemá klinický význam, navyše jódové KL dávajú falošne pozí-

tívne výsledky pri vyšetrení indikačnými papierkami a s kyselinou sulfosalicylovou.

Liečba KN

Neexistuje špecifická liečba tohto ochorenia. KL nemajú špecifické antidotá. Distribuuju sa v extracelulárnej tekutine, nemetabolizujú sa, len minimálne sa viažu na proteíny, vylučujú sa obličkami. Stredný polčas eliminácie je u pacientov bez nefropatie niekoľko hodín. KL sú dialyzovateľné, avšak vzhľadom na ich kinetiku nemá dialýza pre liečbu KN praktický význam.

Ak nastane renálne zlyhanie, jeho liečba sa nelíši od všeobecnej liečby ARF. Dominuje adekvátna hydratácia, úprava vnútorného prostredia, vysadenie nefrotoxických látok, v indikovaných prípadoch včasná hemodialýza.

Snažíme sa udržať pozitívnu bilanciu tekutín a diurézu aspoň 125 ml/h^(9, 10).

Množstvo podaných tekutín sa riadi klinickým stavom pacienta, obvykle sa podáva infúzia fyziologického roztoku (FR) 1–1,5 ml/kg/h, minimálne počas 24 h, ďalej podľa diurézy, klinického stavu a laboratórnych výsledkov.

K výberu diuretik v liečbe KN nie sú literárne údaje. Autori sa obmedzujú na zdôraznenie hydratácie, ktorá je však u rizikových pacientov často problematická. Je dobré si uvedomiť, že furosemid nezvyšuje GF, je to kľúčové saluretikum, vazodiláciou prevažujúcou v kôre obličiek presúva krv z drene do kôry, čo je pri KN nevýhodné. Manitol potencuje diurézu znížením tubulárnej rezorpcie vody a sodíka, má vazodilatačný efekt, znižuje edém hypoxických tkanív. V liečbe ARF sa podáva 20% roztok rýchlosťou 10–20 ml/h, ak sa efekt nedostaví za 6 h (zvýšenie diurézy nad 1 ml/min), infúziu treba prerušiť. Nevýhodou manitolu je riziko akútnej hypervolémie a následného srdcového zlyhania. V kardiológii sa ako diuretikum nepoužíva.

Cave: v prevencii KN sa furosemid ani manitol neosvedčil^(1, 11). Väčšina súčasných metaanalýz neodporúča ani používanie nízkodávkového dopamínu (LDD, 1–3 µg/kg/min) v prevencii a liečbe ARF^(12, 13). LDD nezaručuje dosiahnutie dopaminergných hladín, vďaka individuálnej variabilite v kinetike je obehová odpoveď na LDD ťažko odhadnuteľná; táto dávka môže navodiť beta-adrenergické či alfa-adrenergické účinky. V intenzívnej medicíne je dopamín nahrádzaný noradrenalinom. Starší názor, že noradrenalin zhoršuje renálne funkcie je dnes vyvrátený⁽¹⁴⁾.

Rizikové faktory KN

Stanovenie individuálneho rizika je kľúčovým krokom v prevencii KN.

A. Riziko zo strany pacienta

1. Chronická renálna insuficiencia

Rizikové je aj minimálne zvýšenie S-krea (nad 106 µmol/l). Riziko sa zvyšuje úmerne deficitu renálnych funkcií (až 20-násobne)^(15, 16).

2. Diabetes mellitus aj bez známej diabetickej nefropatie (DN)

Diabetici so závažnou DN (GF pod 0,5 ml/s) sú najrizikovejšou skupinou (15).

Pravdepodobnou príčinou vysokej citlivosti na aplikáciu KL sú zmeny distribúcie intrarenálneho prietoku krvi a poruchy endotelu^(15, 37).

3. Renálna hypoperfúzia

- zniženie efektívneho cirkulujúceho objemu: dehydratácia, krvácanie, hypalbuminémia, zvracanie, hnačky, drény, polyurické stavy, diuretiká, potenie, popáleniny, redistribúcia objemu (ascites, nefrotický sy, sepsa, hypotenzia)
- znižený srdcový výdaj: kongestívne srdcové zlyhanie (aj anamnestický údaj zlyhania), akútny infarkt myokardu (AIM), kardiomyopatie, masívna pľúcna embólia, tamponáda perikardu
- umelá ventilácia (zvyšuje intraabdominálny tlak – znižuje renálnu perfúziu)
- regionálne poruchy intrarenálnej hemodynamiky: nesteroidné antiflogistiká (NSA), kyselina acetylsalicylová (KAS), inhibitory ACE (ACEI).

4. Nefrotoxické lieky

Najmä aminoglykozidy, ale aj cefalotín, cefaloridín (u nás neregistrovaný), sulfonamidy (dnes zriedkavé), amfotericín B, vankomycín, klindamycín, cyklosporín, cisplatína.

5. Vek

U pacientov nad 70 je incidencia KN po SKG až 11 %⁽⁸⁾.

Ďalej sa uvádzajú: ženské pohlavie⁽⁴⁾, hypertenzia⁽¹⁶⁾, hyperurikémia⁽¹⁶⁾, myelo- a lymfoproliferatívne ochorenia (infiltrácia interstícia). Diskutuje sa, či ide o nezávislé rizikové faktory. Ženy sa dostávajú na katetrizácie vo vyššom veku, tento je často spojený s polymorbiditou a s početnou medikamentóznou liečbou. Myelóm bol ako nezávislý rizikový faktor spochybnený⁽¹⁷⁾.

Choyke et al. doporučujú použiť dotazník, kde pacient odpovedá na jednoducho kladené otázky (vek, diabetes, hypertenzia, problémy so srdcom, obličkami, cievne ťažkosti, posledné kontrastné vyšetrenie, užívanie liekov, zvlášť NSA)⁽¹⁸⁾.

B. Riziko vyplývajúce z typu kontrastnej látky

Pozitívne KL sú schopné absorbovať rentgenové žiarenie vďaka obsahu prvkov s vysokým

protónovým číslom (jód – 53). Prvá jódová KL bola toxická (jodid sodný, zavedený r. 1920)⁽⁷⁾. Pokrokom boli organické rozpustné zlúčeniny jódu (triiodový benzoát), preparáty boli však stále 5- až 8-krát hyperosmolárne oproti krvi⁽¹⁹⁾. Prelomom bol vývin nízkoosmolárnych KL (neionické molekuly, ktoré v roztoku nedisociujú). Ďalšie zníženie osmolality nastalo zavedením dimérických KL (obsahujú 6 atómov jódu a 2 aktívne častice v 1 molekule). Ich osmolalita je zhruba dvojnásobná oproti krvi pri koncentrácii jódu 300 mg/ml. Vyšší obsah jódu zabezpečuje lepší kontrast, dimérická štruktúra však spôsobuje vyššiu viskozitu a tým sťažuje aplikáciu KL. Izoosmolárne KL boli uvedené v r. 1980, ide o neionické diméry KL (obsahujú 6 atómov jódu a len 1 aktívnu časticu v molekule). Osmolalita tejto triedy KL je prakticky zhodná s osmolalitou krvi⁽²⁰⁾.

Prečo je vyššia osmolalita nositeľkou vyššej nefrotoxicity, nie je jasné⁽²¹⁾.

Porovnanie nízkoosmolárnych oproti izoosmolárnym KL ukázalo, že nízkoosmolárne KL navodzujú vyššiu osmotickú diurézu. Táto diuréza môže zvýšiť distálny prenos sodíka, zvyššíť tým metabolickú aktivitu drene a indukovať hypoxiu alebo depléciu objemu^(22, 23).

Porovnanie vysokoosmolárnych a nízkoosmolárnych látok vykázalo u vysokoosmolárnych KL skorší, hlbší a prolongovaný pokles renálneho prietoku, vyššiu a prolongovanú produkciu vazokonstrikčne pôsobiaceho adenozinu⁽³⁸⁾.

V porovnaní johexolu s diatrizoátom sa nenašiel rozdiel vo výskyte KN u nerizikových pacientov (bez CHRI, DM). U diabetikov bol pri johexole znížený výskyt KN z 47,7% na 33,3%. Pre CHRI bez DM bol výskyt znížený z 27% na 12,2%. Celkové riziko KN bolo 3,3-krát vyššie u diatrizoátu⁽¹⁵⁾.

V porovnaní jodixanolu a johexolu (Visipaque vs. Omnipaque) u diabetikov s nefropatiou (S-krea 133–308 $\mu\text{mol/l}$) sa zistil menší vzostup S-krea po jodixanole (priemerný vzostup 11,5 $\mu\text{mol/l}$ po jodixole vs. 49 $\mu\text{mol/l}$ po johexole)⁽⁶⁾.

U nerizikových pacientov nie sú nízkoosmolárne KL doporučované, nie však z medicínskych dôvodov, ale kvôli ich vyššej cene. Taktiež rozdiel vo výskyte a závažnosti KN nie je u pacientov s dobrými renálnymi funkciami klinicky významný.

Porovnanie cien izoosmolárnych a nízkoosmolárnych KL ukazuje, že izoosmolárne KL majú približne o tretinu až polovicu vyššiu cenu (na 100ml s obsahom jódu cca 300–350 mg rozdiel 600–800 Kč). Cenový rozdiel izoosmolárnych KL oproti vysokoosmolárnym je výraznejší; cena izoosmolárnych je zhruba 3- až 4-krát vyššia. (Podľa maximálnych cien uvedených vo Pharmindex – breviári r. 2003.)

Tabuľka 1. Prehľad kontrastných látok podľa osmolality

Izoosmolárne KL (obe sú neionické)	jotrolan 300 mg/ml (ISOVIST) jodixanol 320 mg/ml (VISIPAQUE)	290 mOsm/kg H ₂ O 320 mOsm/kg H ₂ O
Nízkoosmolárne KL (okrem ioxogalátu sú všetky neionické)	joxogalát 320 mg/ml (HEXABRIX) jomeprol 350 mg/ml (IOMERON) joversol 320 mg/ml (OPTIRAY) jopromid 370 mg/ml (ULTRAVIST) johexol 350 mg/ml (OMNIPAQUE, IOHEXOL) johitridol 350 mg/ml (XENETIX)	600 mOsm/kg H ₂ O 620 mOsm/kg H ₂ O 700 mOsm/kg H ₂ O 770 mOsm/kg H ₂ O 780 mOsm/kg H ₂ O 915 mOsm/kg H ₂ O
Vysokoosmolárne KL (obe sú ionické)	diatrizoát 370 mg/ml (UROGRAFIN 76%) joxotalamát 350 mg/ml (TELEBRIX)	2000 mOsm/kg H ₂ O 2130 mOsm/kg H ₂ O

C. Riziko vyplývajúce z procedúry Množstvo podanej KL

Závisí predovšetkým od typu vyšetrenia. Všeobecne sa riziko zvyšuje pri požití 135 ml KL⁽²⁴⁾. U pacientov s preexistujúcim renálnym poškodením bolo zistené 10-násobné zvýšenie rizika po použití viac než 125 ml KL⁽²⁵⁾. Pri koronárnych intervenčných výkonoch sa tieto množstvá KL bežne prekračujú. Konsenzus Európskej spoločnosti pre urogenitálnu rádiológiu stanovil kritériá pre množstvo podanej KL podľa S-krea⁽³⁴⁾. Pri normálnom S-krea stanovil ako rizikové množstvo 300 ml KL s obsahom jódu 300 mg/ml, pre S-krea 130–300 $\mu\text{mol/l}$ je to 150 ml, pre S-krea nad 300 $\mu\text{mol/l}$ množstvo 100 ml rovnako koncentrovanej KL. Vzhľadom k tomu, že S-krea nie je dostatočne citlivý parameter (jeho zvýšenie v sére nastáva až pri poklese GF o cca 50%), je presnejšie stanovenie objemu KL podľa hmotnosti a S-krea, zohľadniť treba aj vek a prítomnosť diabetickej nefropatie.

Možno použiť vzorec (10):

$$5 \text{ ml KL na } 1 \text{ kg hmotnosti (max. } 300 \text{ ml)}$$

$$\text{S-krea v } \mu\text{mol/l: } 88$$

Klinická prax si často vynúti prekročiť limitu pre objem podanej KL. Je to plne odôvodnené, ak prerušenie výkonu znamená pre pacienta vyššie riziko než podanie kontrastu. Rozhodnutie je v kompetencii lekára, ktorý výkon realizuje. Mal by však upozorniť na zvýšené riziko KN a potrebu zvýšenej následnej starostlivosti.

Timing vyšetrenia

Riziko je vyššie u pacientov, ktorí prekročili v posledných 24 h AIM alebo cirkulačný kolaps; u pacientov, ktorým bola podaná KL v predchádzajúcich 48 h. Prínos PCI u AIM však prevyšuje riziko podania kontrastu, u pacientov po kolapse je samozrejmosťou maximálna snaha o stabilizáciu hemodynamiky.

V neurgentných prípadoch má byť interval medzi opakovaným podaním KL: u nerizikových pacientov aspoň 48 h; u rizikových 72 h; u diabetikov viac než 72 h. Ak došlo k vzostu-

pu S-krea, má byť opakované podanie KL odložené až po dosiahnutí vrcholu a pri tendencii k znížovaniu S-krea⁽⁵⁾.

Prevencia KN

A. Nedokázané opatrenia

Uvediem len prehľad, problematika bola v domácej literatúre publikovaná.

Forsirovaná diuréza: intravenózne podanie 0,45% FR, furosemidu a manitolu pri začiatku PCI nedokázalo redukciu rizika KN (oproti hydratacii samotnej)⁽²⁵⁾.

Hemodialýza: napriek tomu, že hemodialýza bezprostredne po výkone efektívne znižuje plazmatickú hladinu KL, nedokázala sa redukcia rizika⁽²⁶⁾.

Teofylín: teofylín je inhibítor vazokonstrikčne pôsobiaceho adenozinu. Zistil sa jeho priaznivý efekt na renálnu hemodynamiku, neredukoval však riziko KN⁽²⁷⁾.

Dopamín: štúdie nedokázali efekt u pacientov podstupujúcich PCI^(5, 28).

Atriálny natriuretický faktor (ANF): v experimente zvyšuje renálny prietok, v prevencii KN sa neosvedčil⁽²⁸⁾.

Kalciové blokátory: viaceré menšie štúdie nedokázali efekt nifedipínu, nitrendipínu a felodipínu, ak boli podané 1 až 4 h pred výkonom⁽⁵⁾. Malá randomizovaná štúdia zistila zlepšenie GF pri podávaní nitrendipínu jeden deň pred a dva dni po výkone⁽²⁹⁾. Veľká randomizovaná štúdia nebola zatiaľ publikovaná.

Prostaglandín E1 (PGE1): v malej štúdii u pacientov s nefropatiou aplikácia PGE1 1 h pred výkonom znížila riziko KN⁽³⁰⁾. Väčšia randomizovaná štúdia nebola zatiaľ publikovaná.

Fenoldapam: pre svoje výhodné vlastnosti sa javil ako veľmi nádejný v prevencii KN. Ide o dopamín-1 selektívneho agonistu, nemá však celkový vazokonstrikčný efekt dopamínu. Zvyšuje prietok kôrou i dreňou obličiek, zvyšuje GF. Je bezpečný, nemetabolizuje sa cez systém cytochrómu P-450, nie je potrebná redukcia dávky pri renálnom alebo hepatálnom poškodení. V roku 2003 bola publikovaná štúdia CONTRAST, zatiaľ najväčšia randomizovaná štúdia v prevencii KN. Randomizovala 315 pacientov, všetci boli i. v. hydratovaní, po-

užitá bola neiónová nízkoosmolárna KL. Pacienti dostávali i. v. fenoldapam alebo placebo 1 h pred a kontinuálne 12 h po výkone. Rozdiel v incidencii KN nebol významný (prekvapivo vyšší bol výskyt KN u fenoldapamu 34 % vs. 30 %) (31). Táto štúdia vedie k novému pohľadu na patogenézu KN. Zdá sa, že poruchy renálnej hemodynamiky po KL (fenoldapam ich kompenzuje) nie sú pre vznik KN zásadné. Túto hypotézu podporujú aj negatívne výsledky iných prác s renálnymi vazodilatátormi a pozitívne výsledky s acetylcysteínom.

B. Dokázané opatrenia

Hydratácia: zlepšuje renálnu perfúziu a GF. Žiadna práca nespochybňuje benefit hydratácie, riziko KN sa hydratáciou znižuje o 22 % až 37 %. Lepšie výsledky sa dosiahli s izotonickým FR oproti hypotonickému 0,45 % NaCl, rozdiel v incidencii KN bol až 66 % (32). Vo väčšine štúdií s inými preventívnymi látkami bola práve hydratácia používaná ako placebo. Bola použitá pre-, peri- aj postprocedurálna hydratácia; kombinácia i. v. a p. o. príjmu tekutín; p. o. príjem. Dávka bola obvykle 1 ml/kg/h v rôznych schémach, i. v. bol podávaný 0,45 % alebo 0,9 % NaCl 2–12 hod. pred vyšetrením a 12–14 h po vyšetrení.

Adekvátna hydratácia je na prvom mieste v prevencii KN. Snažíme o udržanie pozitívnej bilancie tekutín, s diurézou aspoň 125 ml/hod. Zvláštnu pozornosť si vyžadujú pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním a nemožnosťou odkladu výkonu. Príjem tekutín je u nich limitovaný, doporučuje sa monitoring a udržiavanie pulmonálneho kapilárneho tlaku v zaklinení na hornej hranici normálu (5).

N-acetylcysteín (NAC): V širokej praxi sa používa ako mukolytikum a expektorans. Je to lacný a bezpečný preparát, dostupný vo forme inj., granulátu, roztoku, kapslí a šumivých tabliet (ACC, L-CIMEXYL, MUCOBENE, SOLMUCOL, NAC). Ide o acetylovanú aminokyselinu, vďaka reaktívnej sulfhydrylovej skupine má antioxidantné schopnosti. Ako *scavenger voľných kyslíkových radikálov* oslabuje cytotoxický efekt KL. Okrem toho *potencuje renálnu vazodilatáciu* – zvyšuje tvorbu oxidu dusnatého (33). V r. 2003 bola uverejnená metaanalýza 7 randomizovaných štúdií s celkovým počtom 805 pacientov s CHRI. Porovnávala podávanie NAC oproti samotnej hydratácii. Redukcia rizika bola významná – o 58 % (33). Obvykle bol podaný NAC p. o. v dávke 600 mg denne 1–2 dni pred a 1–2 dni po aplikácii KL. Iné schémy boli: 2×600 mg deň pred a deň po výkone; 2×400 mg deň pred a deň po výkone; i. v. 150 mg/kg 30 min. pred výkonom a následne 50 mg/kg počas 4 h po výkone.

V aktuálnej zahraničnej literatúre (5) je NAC zaradený do algoritmu prevencie KN: 2×600 mg

Tabuľka 2. Stratifikácia rizika (9, 10, 34)

nízke riziko KN	pacienti s normálnymi renálnymi funkciami, bez ďalších rizík S-krea do 103 μmol/l, klírens kreatinínu (KK) nad 1,2 ml/s
stredné riziko KN	1. S-krea 150–300 μmol/l (KK 0,4–0,8 ml/s) bez ďalších rizík 2. S-krea 103–150 μmol/l (KK 0,8–1,2 ml/s) + ďalšie riziká: DM, AIM, kongestívne srdcové zlyhanie, hemodynamická instabilita, opakované podanie KL v krátkom intervale, potreba veľkého objemu KL (nad 125 ml), dehydratácia, vek nad 70, užívanie NSA, nefrotoxických liekov
vysoké riziko KN	1. S-krea nad 300 μmol/l (KK pod 0,4 ml/s) 2. S-krea 150–300 μmol/l (KK 0,4–0,8 ml/s) + ďalšie riziká (ako pri strednom riziku, viď vyššie)

p. o. jeden deň pred a jeden deň po anogiografii. Treba uviesť, že práce s NAC boli realizované na relatívne malých súboroch pacientov, k jednoznačnému odporučeniu chýbajú širšie skúsenosti (39). Opatrnosť vyžadujú astmatici pre možnosť provokácie bronchospazmu.

Doporučený postup v prevencii KN

1. Stratifikácia rizika (tabuľka 2)

2. Doporučený postup

Nízkorizikóvi pacienti:

- adekvátna hydratácia: tekutiny min. 100 ml/h p. o. alebo i. v. (FR) 4 h pred výkonom a 24 h po aplikácii kontrastu, dosiahnuť pozitívnu bilanciu tekutín, diurézu aspoň 125 ml/h, individualizovať podľa klinického stavu
- nízkoosmolárne KL nie sú odporúčané (kvôli cene)
- čo najmenšie množstvo KL
- opakované podanie kontrastu až po 48 h
- vysadiť NSA, nefrotoxické lieky (NSA, aminoglykozidy, cefalotín, amfotericín B, vankomycin, klindamycin, cyklosporín, cisplatina) na minimálne 24 h
- zvážiť prerušenie liečby diuretikami a ACEI
- zvážiť podanie NAC 3×200 mg p. o. 1 deň pred výkonom a v deň výkonu
- kontrola sérového kreatinínu po 24 h.

Rizikóvi pacienti

U pacientov so stredným aj vysokým rizikom je postup prakticky rovnaký ako v predchádzajúcej skupine pacientov. Pacienti s vyšším rizikom

však vyžadujú šetrný postup oveľa náliehavejšie (34). Okrem opatrení určených predchádzajúcej skupine pacientov sa odporúča:

- zvážiť, či nemožno použiť zobrazovaciu techniku bez potreby aplikácie KL (36)
- použiť nízko- alebo izoosmolárnu KL v čo najmenšom množstve (37).
- dodržať intervaly u opakovaných výkonov: 72 h od predchádzajúcej aplikácie KL; u diabetikov viac než 72 h
- dodržať interval pri zhoršení S-krea po KL: po dosiahnutí vrcholu a stabilne klesajúcej tendencii S-krea
- zvážiť podanie NAC 3×200 mg p. o. 1 deň pred výkonom a v deň výkonu
- monitoring diurézy, sérového kreatinínu
- vhodný je včasný skríning enzýmúrie (vzorka ranného moču po 12–24 h).

Pozn. Názory na prerušenie liečby ACEI nie sú jednotné. Po staršom pozorovaní redukcie rizika KN pri DM (35) ich autori novších prác doporučujú vysadzovať na 1–2 dni (5, 33). Škulec et al. uvádza, že u pacientov, ktorí ACEI chronicky užívajú, nie je prerušenie liečby nutné (9).

Záver

KN je preventabilným ochorením. Zhoršuje skorú i neskorú prognózu postihnutých pacientov po všetkých kontrastných vyšetreniach. Bohužiaľ, zvlášť v intervenčnej kardiológii nie je pred podaním kontrastu vždy dost času na preventívne opatrenia. Po podaní kontrastu a pri elektívnych výkonoch treba na riziko KN myslieť a ohrozeným pacientom venovať zvýšenú pozornosť.

Literatúra

- Barret BJ, Parfey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 1994; 331: 1449–1450.
- Mc Culloch PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103: 368–375.
- Gruber L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. Am Coll Cardiol 2000; 36: 1542–1548.
- Iakovou I, Dargatzis G, Mehran R. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 2003; 15: 18–22.
- Gami AS, Garovic VD. Contrast Nephropathy After Coronary Angiography. Mayo Clin Proc 2004; 79: 211–219.
- Aurora RN, Milite F, Carlton G. Preventing renal failure in critically ill patients. Crit Care med 1999; 27: 2044–2045.
- Porter GA. Contrast-associated nephropathy: presentation, pathophysiology and management. Miner Electrolyte Metab 1994; 20: 232–243.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk-patients undergoing angiography. N Engl J Med 2003; 348: 491–499.

9. Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, Linhart A, Ascherman M. Kontrastová nefropatie a možnosti její prevence. *Vnitř Lék* 2003; 49: 127–133 Waybill MM.
10. Waybill ON. Contrast Media-induced Nephrotoxicity: Identification of patients Risk and Algorithms for Prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3–9.
11. Solomon R, Werner C, Denise M, et al. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiographic contrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1456.
12. Rudis M. Low-dose dopamine in the intensive care unit: DNR or DNR? *Crit Care Med* 2001; 29: 1638–1639.
13. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526–1531.
14. Kroužek A, Rokyta R jr, Matějovič M, Novák I. Akutní selhání ledvin u kriticky nemocných a možnosti jeho prevence. *Čas Lék Čes* 2003; 142: 19–23.
15. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: a Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254–261.
16. Schuck O, Teplan V, Tesá V. Klinická nefrologie. Medprint 1995.
17. Mc Carthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *radiology* 1992; 183: 519–521.
18. Choyke PL, Cady J, De Pollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4: 65–69.
19. Pollack H M. History of iodinated contrast media. In: Thomsen H S. Trends in contrast media. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1999: 1–19.
20. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267–1275.
21. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 317–322.
22. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role of medullary hypoxia. *Invest radiol* 1999; 34: 685–691.
23. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647–655.
24. Albert SG, Shapiro MJ, Brown WW, et al. Analysis of radio-contrast nephropathy by dual-labelled radionuclide clearance. *Invest Radiol* 1994; 29: 618–623.
25. Stevens MA, McCulloch PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomised trial of prevention measures in patient high risk for contrast nephropathy: Results of P.R.I.N.C.E study. *Am J Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
26. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patient with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698.
27. Shammam KW, Kapalis MJ, Harris M. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 735–740.
28. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren fail* 1996; 18: 639–646.
29. Keumaeer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nifedipine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030–1036.
30. Koch JA, Plum J, Granbensee B, Modder O. Prostaglandin E: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 43–49.
31. Stone GW, McCulloch PA, Tumin JA, et al. Fenoldapam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284–2291.
32. Meller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrastmedia-induced nephropathy: randomised comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern med* 2002; 162: 329–336.
33. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, Woude F, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.
34. European Society of Urogenital radiology. Guidelines on Contrast Medium 2000
35. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521–526.
36. Pavlovič M. Kontrastová nefropatie. *Interná medicína* 2004; 3: 196.
37. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG. Cardiovascular and renal toxicity of nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119–124.
38. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal haemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1451–1458.
39. Martínek V. Poškození ledvin kontrastními látkami. *Interv Akut kardiolog* 2002; 1: 37–40.