

Riziko vzniku kontrastem indukované nefropatie a možnosti jeho ovlivnění

Bronislav Janek
Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Podání jodových kontrastních látek může vést ke vzniku kontrastem indukované nefropatie. Její výskyt je u rizikových nemocných nikoliv zanedbatelný a představuje zhoršení krátkodobé a za jistých okolností i dlouhodobé prognózy nemocného. Je podán přehled rizikových faktorů vzniku kontrastem indukované nefropatie, návrhu jejich skórování a možností prevence jejího vzniku.

Klíčová slova: nefropatie, kontrastní látkou indukovaná nefropatie, rizikové faktory, prevence.

Risk of developing contrast – induced neuropathy and possibilities of management

An administration of iodine contrast media could lead to contrast-induced nephropathy (CIN). The occurrence of CIN in high-risk patients is not negligible and CIN may worsen short-term and in some circumstances long-term prognosis. Risk factors of CIN, scoring system and possibilities of prevention are reviewed in the article.

Key words: nephropathy, contrast-induced nephropathy, risk factors, prevention.

Interv Akut Kardiol 2010; 9(3): 136–140

Jodové kontrastní látky (JKL) užívané zobrazovacími metodami v diagnostice chorobných stavů mají již velmi dlouhou historii a zcela zvláštní postavení. Každoročně jsou jenom v naší zemi užívány při desettisících vyšetřeních. Vstupují do lidského těla podobně jako léčiva, nicméně léčivý účinek nemají žádný. V lepším případě se chovají neutrálně, ve většině případů však při jejich nutné eliminaci dochází k zatěžování organismu metabolickými pochody, které nejsou detailně známy a popsány a predikce výsledné zátěže pro jednotlivé orgány je nedostatečná. Pokusme se tedy zastavit nad současnými znalostmi v této oblasti v rutinní kardiologické invazivní diagnostice a intervenční praxi se zřetelem ke vzniku kontrastem indukované nefropatie (KIN).

Všechny v současnosti užívané JKL jsou chemické modifikace organické sloučeniny – jejich základem je benzenové jádro tri-jodované

na pozici 2, 4, 6. Ke klasifikaci se užívá jejich fyzikálních a chemických charakteristik, jako např. obsah jodu, ionizace v roztoku, počet benzenových kruhů apod. Nejčastěji se v praxi užívá jejich rozdělení podle osmolality (tabulka 1 (1)).

Ve srovnání s osmolalitou plazmy jsou však i tzv. nízkoosmolární JKL stále nejméně 2–3× hyperosmolární, což je zodpovědné za přesun extracelulární tekutiny do oběhu s dočasnou hemodilucí a vazodilatací. Patofyziologickým následkem může být snížení kontraktility myokardu a snížení srdečního výdeje, sklon k převodním poruchám a bradykardií. Navíc přímý hyperosmolární účinek na endotel může podpořit uvolnění bioaktivních látek, jako jsou bradykinin, prostaglandin, histamin, serotonin, leukotrieny a další.

Izoosmolární neionický dimer se skládá ze 2 spojených neionických monomerů, takže sub-

stance obsahuje 6 atomů jodu v každé částici v roztoku. Tato vlastnost je zodpovědná za relativně vysokou viskozitu, ta způsobuje obtížnější injektáž a pomalejší průtok JKL. Po zahřátí na tělesnou teplotu je lépe snášena.

KIN vzniká jako důsledek toxického působení JKL na ledviny. Pro definici KIN jsou zásadní 3 momenty:

- absolutní nebo relativní vzestup sérového kreatininu (S-Cr) proti výchozím hodnotám
- jasná časová souvislost mezi podáním JKL a vzestupem S-Cr
- vyloučení jiného významného potenciálně nefrotoxického podnětu

V dnešní době je nejčastější definicí KIN vzestup S-Cr o 25 % a více nebo v absolutních hodnotách vzestup o 44 μmol/l a více během 48 hodin po expozici JKL. Až v 80 % přitom dochází k vzestupu během 24 hodin (2). Pokud v tomto období nedojde k výše definovanému zvýšení, je klinicky významná KIN nepravděpodobná. Maximum vzestupu je možno pozorovat za 3–5 dní a návrat k výchozím hodnotám je pomalý v horizontu 1–3 týdnů.

Výskyt KIN v populaci vyšetřovaných nemocných značně kolísá v rozmezí od <1 % až do >50 % v závislosti na rizikosti sledované skupiny. Při snaze o identifikaci nemocných s rizikem vzniku KIN byly nalezeny rizikové faktory vedoucí ke vzniku KIN. Mohou být rozděleny na dnes již „klasické“ a potenciální rizikové faktory. Z hlediska modifikovatelnosti je dělíme na fixní (nemodifikovatelné) a ovlivnitelné – modifikovatelné (tabulky 2 a 3 (3)).

Tabulka 1. Rozdělení JKL

	osmolalita (mOsm/kg H ₂ O)	ionická/neionická	viskozita (mPa × s)	monomer X dimer
Hyper-osmolární				
diatrizoat (Renografin)	1 940	ionická	10	monomer
Nízko-osmolární				
lohexol (Omnipaque)	844	neionická	20,4	monomer
lopamidol (Isovue)	796	neionická	20,7	monomer
lopromide (Ultravist)	774	neionická	10,0	monomer
loversol (Optiray)	702	neionická	9,9	monomer
loxaglate (Hexabrix)	600	ionická	15,7	dimer
Iso-osmolární				
Iodixanol (Visipaque)	290	neionická	26	dimer

Tabulka 2. Klasické rizikové faktory (RF) KIN

Modifikovatelné RF vzniku KIN	Fixní RF vzniku KIN
hypovolémie	věk nad 70 let
užívání nefrotoxických léků	preexistující renální insuficience
množství podané JKL	diabetes mellitus
hemodynamická nestabilita	akutní infarkt myokardu
nízká albuminémie pod 35 g/l	kardiogenní šok
léčba furosemidem	nízká ejekční frakce levé komory
anémie, periprocedurální ztráta krve	pokročilé srdeční selhání (NYHA III.–IV.)
hyperosmolární a ionické JKL	stav po transplantaci ledviny
krátký odstup mezi 2 vyšetřeními pomocí JKL	

Tabulka 3. Potenciální rizikové faktory KIN

Modifikovatelné RF vzniku KIN	Fixní RF vzniku KIN
hypertenze	předchozí chirurgie ledviny
hypercholesterolémie	AIDS
periprocedurální hypotenze	polyarteritis nodosa

Tabulka 4a. Hodnocení rizikového skóre vzniku KIN – skórování

Rizikový faktor	Přidělené body
hypotenze (TKs < 80 mmHg vyžadující inotropní podporu)	5
IABK (intraaortální balonková kontrapulzace)	5
srdeční selhání (NYHA III.–IV., plicní edém)	5
věk nad 75 let	4
anémie (hematokrit 0,39 resp. 0,36 u mužů resp. žen)	3
diabetes mellitus	3
množství podané JKL	1 na 100 ml
S-Cr nad 133 µmol/l	4
eGFR – odhad glomerulární filtrace (rovnice podle MDRD) v ml/min/1,73 ²	2 pro 40–60 4 pro 20–40 6 pro < 20

Tabulka 4b. Hodnocení rizikového skóre vzniku KIN – hodnocení celkového skóre

Vypočtené rizikové skóre	Riziko KIN v %	Riziko dialýzy v %
0–5 bodů	7,5	0,04
6–10 bodů	14,0	0,12
11–16 bodů	26,1	1,09
více než 16 bodů	57,3	12,6

Naprosto zásadní úlohu ve vzniku KIN má **preexistující renální insuficience**. U nemocných s normální funkcí ledviny je riziko vzniku KIN velmi malé a pohybuje se pod 1 %. Pro stanovení „normálnosti“ ledvinné funkce je však samotná hodnota S-Cr málo výpovědní. Produkce S-Cr se fyziologicky snižuje s věkem, takže i hodnota S-Cr blízko normálního rozmezí hodnot u osob nad 75 let zpravidla značí již sníženou exkreční funkci ledviny. K přesnějšímu stanovení rizika je proto nutno počítat s klírens kreatininu nebo odhadem hodnoty glomerulární filtrace (eGFR) a to podle vzorce Cockcroftova-Gaultova nebo podle rovnice MDRD – Modification of Diet in Renal Disease (4, 5). Pokud je odhadovaná klírens kreatininu pod 60 ml/min nebo eGFR pod

60 ml/min/1,73 m², odpovídá to ztrátě funkce asi poloviny nefronů a riziko vzniku KIN je zvýšené. Modifikovatelným a dobře dokumentovaným RF vzniku KIN je **množství podané kontrastní látky**. U zdravých jedinců je podání méně než 100 ml JKL spojeno s minimálním rizikem vzniku KIN (6), nicméně v přítomnosti většího množství RF současně u jednoho nemocného i mnohem menší množství podané JKL může skončit pravidelnou dialyzační léčbou. Obecně platí, že je přímá závislost mezi množstvím podané kontrastní látky a rizikem nezbytnosti dialýzy při adjustaci na tělesnou hmotnost a hladinu S-Cr (7). Proto je nutné podat co nejmenší množství JKL, jaké je rozumně dosažitelné. Tento

princip zahrnuje i event. nahrazení některých částí invazivní diagnostiky jinými zobrazovacími metodami bez použití JKL. Typicky se jedná o stanovení funkce levé komory srdeční echokardiografií, radioizotopovými metodami či nukleární magnetickou rezonancí. Stejný význam má rozdělení výkonů na více dob – neprovádět např. současně diagnostiku i intervenci ad hoc u stabilních nemocných či sdružené angiografie v jednom sezení (např. koronární a periferní).

Věk nemocných je rovněž rizikovým faktorem vzniku KIN. Anatomické i funkční změny ve „stárnoucí“ ledvině vedou k redukcí glomerulární filtrace samy o sobě, navíc s rostoucím věkem přibývají i komorbidity včetně těch, které jsou samotné RF KIN (anémie, hypalbuminémie, DM apod.). Důsledkem je např. až zdvojnásobení rizika vzniku KIN oproti mladším nemocným (8).

Diabetik bez dalších RF vzniku KIN, pokud má normální funkci ledviny, má podobné riziko KIN, jako zdravá populace. Pokud však je **diabetes mellitus** provázen renální insuficiencí, je klinicky významná KIN častá a nutnost provedení dialýzy po expozici větší dávce JKL nikoliv řídká. Podle autorů studujících 1 575 konsekutivních nemocných s DM podstupujících perkutánní koronární intervenci byl vznik KIN u nemocných se zachovanou funkcí ledviny 15,1 % oproti 27,4 % u nemocných s preexistující renální insuficiencí (p < 0,0001) a dialýza byla nutná u 0,1 % vs. 3,1 % nemocných (p < 0,0001) (9).

Mezi **další prognostické faktory** vzniku KIN patří chronické srdeční selhání, dysfunkce levé komory srdeční, hypotenze, anémie, dehydratace a současná medikace nefrotoxickými léky (10).

Výše uvedené rizikové faktory KIN se zpravidla nevyskytují pouze izolovaně, ale naopak velmi často v kombinaci a tento společný výskyt má pak aditivní vliv na riziko vzniku KIN. Podle jedné starší klinické studie (11) byla nalezena KIN u nemocných bez RF v 1,2 %, u nemocných s 2 a více RF pak ve více než 20 %. Snahou bylo proto odhadnout vliv kombinace RF na vznik KIN a vznikly návrhy **skórovacích systémů**. Podle jednoho modelu používaného na prestižním americkém pracovišti s použitím převážně klinických dat riziko vzniku KIN roste exponenciálně s rostoucím rizikovým skóre (tabulky 4a, b) (8).

Dosažení vysokého skóre, aniž bychom si to uvědomovali, není v katetrizační laboratoři nijak neobvyklé. Např. diabetička narozená v r. 1934 s lehkou anémií s hematokritem 0,35 a „lehce“ vyšší hladinou S-Cr 135 µmol/l má po provedení katetrizace se spotřebou 120 ml JKL skóre

15 bodů a její riziko KIN je nejméně 26 % s rizikem dialýzy přes 1 %. Renální selhání po aplikaci JKL vyžadující nemocniční dialýzu je přitom spojeno se špatnou prognózou včetně hospitalizační mortality 36 % a s dvouletým přežíváním 19 % (12).

Výběr typu JKL má rovněž vliv na riziko KIN. Série klinických randomizovaných studií v první polovině 90. let hodnotila vliv osmolality kontrastní látky na vznik KIN. Bylo ukázáno, že ne-ionické nízkosmolární JKL lépe zachovávají renální funkce ve srovnání s ionickými vysokosmolárními látkami.

Iohexol Cooperative Study, prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená a multicentrická studie u 1 196 nemocných podstupujících srdeční angiografii zachytila akutní nefrotoxicitu častěji u vyšetřovaných pomocí diatrizoátu než pomocí iohexolu (7 % vs. 3 %, $p < 0,002$). Nefrotoxita byla hodnocena jako vzestup hladiny S-Cr o více než $88,4 \mu\text{mol/l}$ za 48–72 hod. po vyšetření a rozdíl byl omezen na nemocné buď s chronickou renální insuficiencí samotnou nebo v kombinaci s DM (13).

Studie NEPHRIC vyvolala debatu, zda izosmolární JKL iodixanol není významně lepší, než nízkosmolární JKL. V této studii 129 nemocných s DM a renální insuficiencí na vstupu podstoupilo koronární nebo aorto-femorální angiografii a použití iodixanolu vedlo k menšímu výskytu KIN než použití iohexolu (14). Podobné výsledky byly publikovány ve studii RECOVER, kde iodixanol byl významně méně nefrotoxický, než ionický nízkosmolární dimer ioxaglate (15).

Na druhé straně byly i studie, které nenalezly rozdíly mezi iodixanolem a nízkosmolárními JKL. Ve studii CARE, patřící počtem 414 probandů mezi největší studie v této oblasti, nebyl rozdíl v intra-arteriálním podání iodixanolu vs. iopamidolu u nemocných se střední až významnou renální insuficiencí (16). Podobně i ve studii ICON (130 randomizovaných nemocných s chronickou renální insuficiencí) iodixanol a ioxaglate vedly k podobnému stupni zhoršení renálních funkcí po intraarteriálním podání JKL (17).

Velkou metaanalýzu relevantních randomizovaných kontrolovaných studií publikoval M. C. Heinrich a spol. v r. 2009 a zahrnul do ní celkem 3 270 nemocných (18). Podle jejího výsledku se základní implikace pro praxi dá shrnout do konstatování, že u nemocných s rizikem vzniku KIN je možné použít iodixanol (izo-osmolární JKL) nebo nízkosmolární JKL s výjimkou iohexolu. Tato výjimka je podle této metaanalýzy potvrzena pouze u intra-arteriálního podání

iohexolu u nemocných s renální insuficiencí. V ostatních způsobech podání není rozdíl mezi iodixanolem a nízkosmolárními JKL.

Rovněž studie CONTRAST (19) a VALOR (20), které do výše uvedené metaanalýzy nebyly zahrnuty (byly publikovány po studovaném časovém okně tj. po konci r. 2007) na této situaci nic nezměnily. Ve studii CONTRAST bylo zahrnuto 324 nemocných a randomizováno k užití iodixanolu nebo iomeprololu a nebyl nalezen rozdíl v hladině maximálního S-Cr po expozici JKL a nelišil se ani klinický osud nemocných zahrnující infarkt myokardu, trombózu stentu, úmrtí a nutnost následné revaskularizace a souhrn výše uvedeného za 90 dní sledování po koronární intervenci u nemocných s chronickou renální insuficiencí.

Studie VALOR byla předčasně zastavena po zaslepené analýze 337 randomizovaných nemocných, protože skupina, která pro prevenci KIN dostávala N-acetylcystein, měla signifikantně více KIN a vyšší hladinu S-Cr za 72 hodin, než kontrolní skupina. U 299 hodnotitelných nemocných však iodixanol a ioversol vykazovaly stejný poměr KIN i hladiny S-Cr za 72 hodin.

Zdá se, že studie přímo srovnávající 2 rozdílné JKL, budou nyní již vzácné a pozornost výzkumníků se bude upínat spíše na režimy prevence vzniku KIN a jejich preciznějších markerů.

Preventivních zásahů proti vzniku KIN jiným způsobem než hydratací bylo testováno velké množství, nicméně jednoznačně pozitivní efekt nebyl přesvědčivě a konstantně doložen u žádného z nich. Tomu odpovídá i absence konsenzu na ochranném vlivu konkrétní látky: pokud byly v menších studiích nadějně látky nalezeny, ve velkých, nikoliv monocentrických, a v randomizovaných studiích tyto látky naděje zklamaly. Tyto údaje byly opakovaně publikovány i v našem písemnictví (21), proto pouze uvádíme seznam testovaných léčiv s převážně negativním postojem k jejich použití: N-acetylcystein, dopamin, fenoldopam, teofylin, nitrendipin, kyselina askorbová, sířový natriuretický peptid, prostaglandin E1, simvastatin (a jiné statiny), bikarbonát.

Z poslední doby se ve světovém písemnictví objevila randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebo kontrolovaná studie s prostacyklinovým analogem iloprostem v prevenci renální vazokonstrikce a tím i možností přispět ke snížení rizika KIN (22). U 208 pacientů s renální insuficiencí a hodnotou S-Cr nad $123 \mu\text{mol/l}$ periprocedurálně intravenózně podaný Ilomedine (Bayer AG, Leverkusen, Německo) vedl ke snížení KIN

z 22 % na 8 % – $p = 0,005$. Sami autoři však čekají na potvrzení výsledků v dalších studiích.

Z poslední doby z našeho písemnictví stojí za zmínku negativní výsledek užití bikarbonátu v hydrataci (23) a teofylinu (24) ke zmenšení výskytu KIN z kardiologických pracovišť v Trinci a Pardubicích v menších randomizovaných studiích.

Základním kamenem v **prevenci vzniku KIN** zůstává nadále adekvátní periprocedurální hydratace. Je přijímáno, že hydratace vede ke zvýšení intravaskulárního objemu, zmenšení renální vazokonstrikce a zmenšení medulární hypoxie indukované JKL. Parciální otázky však byly nadále předmětem výzkumu: jaká je optimální doba podávání hydratace před a po expozici JKL?, jakou cestou?, jakým roztokem?, je nutná forsírovaná diuréza?

Pokud se týká **forsírované diurézy**, přidávání furosemidu, mannitolu, atrialního natriuretického peptidu a dopaminu do hydratačního protokolu nemělo pozitivní vliv na prevenci KIN. Největší z randomizovaných studií byla PRINCE u 98 nemocných s chronickou renální insuficiencí a výskyt CIN se nelišil mezi pacienty ošetřenými forsírováním diurézy pomocí i. v. krystaloidy s furosemidem, mannitolem a nízkou dávkou dopaminu oproti krystaloidu s placebem (10).

Intravenózní infuze – kontinuální preprocedurální podávání hydratačního roztoku oproti perorální cestě je dnes považováno za preferenční, zejména pro impozantní rozdíl ve výskytu KIN ve studii Trivediho na 53 nemocných – 3,7 % vs. 34,6 %, $p = 0,005$ (25). Bolusové podání fyziologického roztoku ve studii Badera ($n = 39$) a ve studii OTHER CAN ($n = 63$) mělo významně horší výsledky v prevenci KIN (26, 27).

Izotonický fyziologický roztok se ukázal být lepším, než použití hypotonického 0,45 % roztoku NaCl, a lepším, než použití bikarbonátu. V dávce podávaného fyziologického roztoku panuje shoda: u nemocných bez manifestní srdeční insuficience a se zachovanou funkcí levé komory srdeční podáváme 1 ml/kg/hod nejlépe 12 hodin před výkonem, nejméně však 6 hodin, periprocedurálně a dalších 6–12 hodin po podání JKL (28).

Nejnáročnější cestou (logisticky i finančně) snížení rizika KIN je provedení **hemodialýzy (HD) nebo hemofiltrace (HF)** preventivně nebo postexpozičně.

V největší studii s provedením **profylaktické HD** ihned po koronární angiografii bylo 40 nemocných se stabilní chronickou renální insuficiencí s hladinou S-Cr nad $300 \mu\text{mol/l}$

randomizováno k hydratační prevenci a 42 k hydrataci doplněné o HD po angiografii (29). Profylaktická HD vedla k menšímu poklesu klírens kreatininu a nižší hodnotě S-Cr 4. den a výrazně nižší potřebě dočasné resp. následně i trvalé HD (2 % vs. 35 % – $p < 0,001$ resp. 0 vs. 13 % – $p = 0,018$).

Celkem 114 nemocných bylo randomizováno při studii **role HF** v prevenci KIN u chronické renální insuficience se vstupním S-Cr nad 167 $\mu\text{mol/l}$ po provedení koronární intervence. Rozdíl byl markantní – jen 5 % KIN při užití HF vs. 50 % ve skupině připravených pouze hydratací ($p < 0,001$) (30). Hemofiltrace byla navíc spojena se signifikantně nižším počtem hospitalizačních příhod (9 vs. 52 %), hospitalizační mortality (2 vs. 14 %) a 1roční mortality (10 vs. 30 %). Vysoká čísla vzniku KIN i hospitalizačních příhod u nemocných bez provedení HF ve srovnání s jinými studiemi u stejného spektra nemocných však zpochybňují validitu těchto dat a čekají na ověření v jiných studiích.

Stejný autorský tým se snažil nalézt optimální protokol s užitím HF a o 3 roky později zveřejnil své výsledky u 92 nemocných s chronickou renální insuficiencí s klírens kreatininu pod 30 ml/min (pod 0,5 ml/s) (31). Tyto randomizoval do 3 režimů: kontrolní skupina s optimální hydratací, hydratace + HF po expozici JKL a HF provedená 6 hodin před a 18–24 hodin po expozici. Výskyt KIN byl postupně 40 % vs. 26 % vs. 3 % – $p = 0,001$ v pořadí viz výše.

Závěrem lze v prevenci KIN doporučit soustředit se před expozicí JKL na identifikaci rizikových nemocných, především s chronickou poruchou funkce ledvin, adekvátně je hydratovat periprocedurálně a použít co nejmenší množství JKL k vyšetření. Další aplikaci JKL je vhodné odložit nejméně o 3–5 dní, používat zásadně nízkosmolární JKL a u diabetiků s renální insuficiencí s benefitem iso-osmolární JKL.

Intravenózní hydratace fyziologickým roztokem periprocedurálně 6–12 hodin před a stejnou dobu po expozici JKL snižuje výskyt KIN. Doposud není jednoznačná shoda, zda N-acetyl-L cystein poskytuje další snížení výskytu KIN či nikoliv, vzhledem k nízké ceně a jednoduchosti použití s absencí nežádoucích účinků se často podává. Ostatní preparáty jsou buď neúčinné nebo škodlivé a jejich použití není stavem současného poznání podporováno. Některé nové postupy a preparáty čekají na ověření limitovaných výsledků na širší populaci nemocných.

U vysoce rizikových nemocných v pokročilém stadiu chronické renální insuficience je vhodné provedení hemodialýzy po expozici JKL v zájmu oddálení trvalé HD a prevence nežádoucích příhod a hospitalizační mortality.

Literatura

- Maeder M, Klein M, Fehr T, et al. Contrast Nephropathy: Review Focusing on Prevention. *JACC* 2004; 44: 1763–1771.
- Guitterez NV, Diaz A, Timmis GC, et al. Determinants of serum creatinin trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol* 2002; 15: 349–354.
- Huber W, Schiepek C, Ilgmann K, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1157–1162.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinin. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
- 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. *Am Intern Med* 1999; 130: 461–470.
- McCullough 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.
- Freeman RV, O'Donel M, Share D, et al. Blue Cross-Blue Shield of Michigan Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068–1073.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
- Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300–305.
- Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE study: prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age and older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237–1242.
- Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001; 52: 409–416.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1,196 patients: A randomized trial: The Iohexol Cooperative study. *Kidney Int.* 1995; 47: 254–261.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–499.
- Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924–930.
- Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: A randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189–3196.

thy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189–3196.

17. Mehran R. ICON. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of ioxaglate versus iodixanol in patients at increased risk for contrast nephropathy. *Proceedings of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2006; 3: 10.

18. Heinrich MC, Haeberle L, Mueller V, et al. Nephrotoxicity of Iso-osmolar Iodixanol Compared with Nonionic Low-osmolar Contrast Media: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology* 2009; 250: 68–86.

19. Wessely R, Koppa T, Bradaric C, et al. Choice of Contrast Medium in Patients With Impaired Renal Function Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2009; 2(5): 430–437.

20. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. Nephrotoxicity of iodixanol vs. ioversol in patients with chronic kidney disease: The Visipaque angiography/interventions with laboratory outcomes in renal insufficiency (VALOR) trial. *Am Heart J* 2008; 156(4): 776–782.

21. Reiterová J. Prevence nefropatie indukované kontrastními látkami u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. *Interní Med* 2009; 11(7 a 8): 324–326.

22. Spargias K, Adreanides E, Eftihia D, et al. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2009; 120: 1793–1799.

23. Vodzinská A, Branny M, Indrák J, et al. Prevencia kontrastom indukované nefropatie u stredne rizikových pacientov v podmienkach Kardiocentra Trinec. *Interv Akut Kardiolog* 2009; 8(2): 70–73.

24. Matějka J, Varvařovský I, Vojtěšek P, et al. Prevence kontrastem indukované nefropatie ve starší populaci s chronickým onemocněním ledvin. *Interv Akut Kardiolog* 2008; 7(2): 50–53.

25. 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: C29–C34.

26. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62: 1–7.

27. Krasuki RA, Beard BM, Geoghagan JD, et al. Optimal timing of hydration to erace contrast-associated nephropathy: The OTHER-CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 699–702.

28. Nikolsky E, Mehran R. Hydration protocols to reduce the incidence of contrast-induced nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 527–538.

29. 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: 1015–1020.

30. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.

31. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155–162.

Článek přijat redakcí: 7. 3. 2010

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2010

MUDr. Bronislav Janek, CSc.

Klinika kardiologie, IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
bronislav.janek@ikem.cz