Kontrastem navozená nefropatie

David Zemánek

Kardiologické oddělení Kardiovaskulárního centra, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

Zemánek D. **Kontrastem navozená nefropatie.** *Cor Vasa Supplementum 1, 2009.*

Kontrastem navozená nefropatie je relativně častá komplikace spojená s použitím jodových kontrastních látek v průběhu katetrizačních vyšetření srdce. Přestože je zhoršení renální funkce většinou jen přechodné, má významný dopad na morbiditu a mortalitu pacientů, především u rizikové skupiny. Tento článek shrnuje současné poznatky v patofyziologii, prevenci a léčbě tohoto onemocnění.

Klíčová slova: Kontrastem navozená nefropatie – Jodové kontrastní látky – Perkutánní katetrizační intervence

Zemánek D. **Contrast-induced nephropathy.** *Cor Vasa Supplement 1, 2009.*

Contrast-induced nephropathy is a relatively common complication associated with the use of iodinated contrast media during cardiac catheterization procedures. Although the increase in serum creatinine is transient in most cases, it is generally associated with increased morbidity and mortality rates, especially in the high-risk population. This review summarizes current findings regarding the pathophysiology and strategy for preventing and treating this complication.

Key words: Contrast-induced nephropathy – Iodinated contrast media – Percutaneous catheterization intervention

Adresa: MUDr. David Zemánek, Kardiologické oddělení Kardiovaskulárního centra, FN v Motole, V úvalu 84, 150 00 Praha 5, Česká republika, e-mail: David.zemaneck@seznam.cz

Úvod

Kontrastem navozená nefropatie (contrast-induced nephropathy, CIN) je jednou z nejčastějších nekardiálních komplikací srdečních katetrizací při použití jodových kontrastních látek, například u perkutánních koronárních intervencí (PCI) a selektivní koronární angiografie. Kromě toho, že se podílí na morbiditě těchto nemocných, má také negativní vliv na jejich prognózu. Proto je snaha předcházet jejímu vývoji v zorném poli nejen nefrologů, ale také kardiologů. V poslední době byla publikována řada sdělení týkajících se této problematiky, ve kterých byly zkoušeny různé postupy k její prevenci. Tento článek se pokouší o shrnutí této problematiky.

Epidemiologie a prognostická závažnost

Incidence CIN se vyskytuje v literatuře v širokém rozmezí v závislosti na souboru nemocných a jejich rizikovém profilu. Je odhadována na méně než 2 % všech pacientů, kterým je podána kontrastní látka.⁽¹⁾ U rizikových skupin je však podstatně vyšší. Současně závisí na vlastním definování závažné CIN. V literatuře je CIN definována zvýšením sérové koncentrace kreatininu o 44 $\mu\text{mol/l}$ nebo jako proporcionální zvýšení o 25–50 % v průběhu pěti dnů od expozice kontrastní látkou. Převážná většina studií zabývajících se touto problematikou používá jako diskriminač-

ní hodnotu zhoršení o 25 % nebo absolutně o 44 $\mu\text{mol/l}$ v průběhu prvních 48 hodin od podání kontrastní látky. Údaje o její skutečné incidenci, a také o jejím dopadu na klinický vývoj pacientů, pak poskytují velké studie a registry zabývající se koronárními intervencemi. Z nich vyplývá, že v posledních 15 letech došlo k poklesu jejího výskytu z 15 na 7 %.⁽²⁾ Tento pokles souvisí se zlepšenou prevencí jejího vzniku, používáním nových kontrastních látek a také se snížením jejich dávky při používání moderního technického vybavení. Na druhé straně výskyt CIN (v absolutních číslech) ve vyspělých zemích stoupá z důvodu zvyšujícího se množství výkonů.

Existuje celá řada důkazů o tom, že u pacientů s CIN je vyšší riziko úmrtí než u pacientů, u kterých nedojde k vývoji CIN. V rozsáhlé retrospektivní studii s 16 248 pacienty, kteří podstoupili proceduru s podáním kontrastní látky, měli pacienti, u kterých došlo k vývoji CIN vyšší mortalitu než pacienti, u kterých nedošlo k vývoji CIN (34 %, resp. 7 %). Při zohlednění dalších rizikových faktorů měli pacienti s CIN 5,5násobné riziko úmrtí.⁽³⁾ Podobně byl dokumentován vliv vývoje CIN u pacientů s akutním infarktem myokardu na jejich mortalitu (22 % ve srovnání s 1,4 %).⁽⁴⁾ Především osud pacientů, kteří vyžadují pro renální selhání léčbu hemodialyzačními technikami, je výrazně horší.

CIN ovšem nemá vliv jen na mortalitu, ale také na morbiditu těchto nemocných. Vývoj CIN po elektivní perkutánní

ní koronární intervenci vedl u těchto pacientů k vyššímu výskytu infarktu myokardu a také k častějším reintervencím na intervenované tepně v průběhu jednoho roku.⁽⁵⁾ Podobně je u pacientů s CIN častější výskyt krvácivých tříselných komplikací, a to jak u pacientů s předchozí renální insuficiencí, tak i tam, kde byla funkce původně v normě. Pocho-pitelně má výskyt CIN vliv na hospitalizační dobu, a to jak u elektivních výkonů, tak i u akutních koronárních syndro-mů.⁽⁶⁾ V souvislosti s komplikovanější léčbou a také prodlou-ženou hospitalizací má výskyt CIN nepochybně kromě medicínského aspektu i negativní ekonomický význam.

Patofyziologie

Mechanismus vzniku CIN je zřejmě komplexní. Na základě experimentálních poznatků se předpokládá, že jde o kombi-naci renální ischemie a toxického poškození tubulárních buněk. Již dříve bylo prokázáno, že po podání kontrastní látky (KL) dochází nejprve během prvních 20 minut k vzestupu renální-ho průtoku krve a poté k jejímu poklesu, který trvá od 20 minut do několika hodin.⁽⁷⁾ Zároveň dochází k redistribuci krevního průtoku do kůry ledvin na úkor dřene, což vede k její ischemii. Samotná dřeň ledviny je z důvodu svého funkčního uspořá-dání více náchylná k ischemii, a tak dochází k nekróze buněk tubulů dřene. Kontrastní látka působí tyto změny v renální perfuzi cestou aktivace vasopresorických látek (vasopressin, angiotensin II, endotelin, adenosin) a poklesu aktivity vasodi-latačně působících látek (oxid dusnatý, prostaglandiny).⁽⁸⁾ Navíc je ischemie potencována zvýšením viskozity krve. V experi-mentálních studiích bylo také prokázáno, že tyto změny jsou výraznější u dehydratovaných laboratorních zvířat.⁽⁹⁾

Samotná KL v renálních tubulech má přímý toxický vliv na renální buňky a její vliv je přímo úměrný době a dávce expozice. Kontrastní látka snižuje aktivitu antioxidantních enzymů a předpokládá se, že se tak umožňuje toxické pů-sobení volných kyslíkových radikálů. V experimentu bylo také prokázáno, že osmolalita KL je přímo úměrná jejímu cytotoxickému účinku.⁽¹⁰⁾ Pozitivní vliv hypoosmolární KL však nebyl v experimentu jednoznačně prokázán. Samotné hyperosmolární roztoky (ionty, manitol) vedou sice také k určité změně renální hemodynamiky, ale tyto změny jsou mnohem méně výrazné.

Rizikové faktory

Stejně jako v ostatních oblastech medicíny je lepší nemoci předcházet, než potom léčit její následky. Proto byly na zá-kladě výše uvedených patofyziologických poznatků a také z klinického pozorování postupně identifikovány rizikové faktory vedoucí ke vzniku CIN. Některé rizikové faktory jsou modifikovatelné, jiné jsou dány. S tím je třeba počítat při rozhodnutí o způsobu léčby. Původní renální funkce patří k jednomu z hlavních rizikových faktorů, neboť odrá-žejí redukci funkčního počtu nefronů. V každé multifakto-riální analýze příčin vedoucích ke vzniku CIN vychází předchozí snížená renální funkce jako nezávislý rizikový faktor jejího vývoje. Platí, že čím více je renální funkce

snížena, tím vyšší je riziko vzniku CIN. V klinické praxi je základním parametrem jejího hodnocení sérová koncentra-ce kreatininu. Tento parametr je však relativně nepřesný; doporučuje se proto hodnocení pomocí glomerulární fil-trace (GF), nejlépe ze sběru moči. Určení GF pomocí 24hodinového sběru moči je však poměrně pracné a může být ovlivněno metodickými chybami zvláště tam, kde není rutinně prováděno. Proto se často používá jejího zjednodu-šeného výpočtu z koncentrace kreatininu a tělesných para-metrů podle Cockcrofta a Gaulta.⁽¹¹⁾ Do budoucna se na-dějně jeví použití dalších markerů renální funkce, jako například cystatinu C. Tento sérový protein je stabilně produkovan všemi jadernými buňkami v těle a je v ledvinách volně filtrován. Jeho sérová koncentrace je tak na rozdíl od kreatininu nezávislá na množství svalové hmoty.

Mezi další rizikové faktory dále patří diabetes mellitus, anemie, volumová deplece, předchozí užití nefrotoxických léčiv a hemodynamická nestabilita. Samotný diabetes mellitus působí spíše jako modifikující faktor při jiných rizikových příčinách. Termín hemodynamická nestabilita je poměrně široký, ale z klinických údajů vyplývá, že peri-procedurální hypotenze anebo použití intra-aortální balon-kové kontrapulsace jsou spojeny s vyšším výskytem CIN.

Množství a typ použité kontrastní látky také ovlivňuje vznik CIN. Vliv celkového množství podání KL je poměrně dobře dokumentován. Na druhé straně u vysoce rizikových pacientů může i podání velmi malého množství (např. 30 ml) vést k CIN. Velmi důležitý je vztah mezi renální funkcí a množstvím použité KL.⁽¹²⁾ Kromě množství KL má vliv i druh kontrastní látky. Historicky používané hyperos-molární KL (osmolalita kolem 2 000 mOsm/l) měly ve srovná-ní s relativně novějšími hypoosmolárními KL (např. io-hexol, iopamidol, osmolalita kolem 600–800 mOsm/l) vyšší výskyt CIN.⁽¹³⁾ Je zajímavé, že příznivý účinek hypoosmo-lárních KL byl patrný pouze ve skupině s již preexistujícím renálním poškozením (kreatinin > 141 μ mol/l), což souvisí s nízkým výskytem CIN v nerizikové části souboru. V de-vadesátých letech minulého století byly uvedeny do praxe isoosmolární KL (iodixanol, osmolalita 290 mOsm/l). Také zde byl ve srovnání s předchozí hypoosmolární generací KL prokázán příznivý účinek na vývoj CIN.⁽¹⁴⁾

Na základě známých rizikových faktorů a s pomocí analý-zy pacientů byly pak navrženy různé skórovací systémy, které umožňují predikovat vývoj CIN. *Tabulka 1* zobrazuje riziko-vou stratifikaci navrženou skupinou amerických autorů.⁽¹⁵⁾ Je zajímavé, že tři faktory, které jsou ohodnoceny nejvíce body, souvisejí s hemodynamickou nestabilitou – hypotenze, použi-tí intraaortální balonkové kontrapulsace a srdeční selhání. To zvyrazňuje horší osud pacientů, kteří podstupují akutní kate-trizaci ve srovnání s elektivními procedurami.

Prevence kontrastem navozené nefropatie

Možnosti prevence CIN jsou dvojího druhu. Jedna část zahr-nuje režimové opatření a druhá zahrnuje podání léčiv. Během historického vývoje byla s větším či menším úspěchem zkou-šena celá řada farmakologických a terapeutických postupů.

Tabulka 1 Riziková stratifikace podle Mehran⁽¹⁵⁾

Rizikové faktory	Integrované skóre
Hypotenze	5
Intraaortální balonková kontrapulsace	5
Srdeční selhání	5
Věk > 75 let	4
Anemie	3
Diabetes mellitus	3
Objem kontrastní látky	1 za každých 100 ml
Sérový kreatinin > 133 µmol/l nebo	4
glomerulární filtrace 40–60 ml/s	2
20–40 ml/s	4
< 20 ml/s	6

Rizikové skóre	Riziko kontrastem navozené nefropatie	Riziko dialýzy
≤ 5	7,50 %	0,04 %
6–10	14,00 %	0,12 %
11–15	26,10 %	1,09 %
≥ 16	57,30 %	12,60 %

Režimová prevence

Základním režimovým opatřením je prevence intravaskulární deplece volumu (zjednodušeně dehydratace). Účinek této poměrně levné a jednoduché strategie je dobře dokumentován. Vlastní hydratační protokol se liší u jednotlivých pracovišť, nepanuje také jednoznačná shoda o složení hydratačních roztoků. Účinnější se jeví kontinuální hydratace před výkonem a po výkonu než bolusové podání tekutin během výkonu. Současné poznatky doporučují isotonickou hydrataci spíše než pomocí hypotonických roztoků (poloviční fyziologický roztok).⁽¹⁶⁾ Srovnání isotonického fyziologického roztoku a bikarbonátu sodného není dosud jednoznačně určeno. Několik studií včetně dvou metaanalýz prokázalo příznivý vliv hydratace pomocí bikarbonátu sodného, a několik dalších, včetně největší randomizované studie, tento vliv neprokázalo.^(17,18) Na základě těchto údajů lze považovat hydrataci pomocí bikarbonátu sodného za bezpečnou metodu, o jejímž jednoznačném přínosu bude teprve rozhodnuto.

Mezi další režimová opatření patří odstranění nefrotoxických a potenciálně nefrotoxických léků a látek. Jedná se především o nesteroidní antirevmatika, některá antibiotika (aminoglykosidy), ale také furosemid a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu. Furosemid sám byl původně dokonce zkoušen k prevenci CIN. Ukázalo se však, že jeho současné podání s KL vede naopak k většímu riziku jejího vzniku.⁽¹⁹⁾ Furosemid proto podáváme u pacientů po podání KL pouze tehdy, pokud je to nutné z jiné klinické indikace. Podobně opatrní jsme v případě inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu. Vždy také zvažujeme, zda je nutné katetrizovat pacienta ihned, dokud je hemodynamicky nestabilní, nebo až později po určité kompenzaci hemodynamického stavu.

To pochopitelně neplatí tehdy, kdy může být příčina nestability řešena katetrizací. Je to např. u akutního koronárního syndromu, kdy je postižení srdečních tepen vyvolávající příčinou celkového stavu. Faktory jako diabetes mellitus a věk pochopitelně neovlivníme, ale vždy by mělo být u těchto nemocných zdůvodněno vyšetření s použitím KL.

Léčiva

Byla zkoušena celá řada léků a látek, které by vedly k redukci vzniku CIN. Bohužel, řada z nich skončila neúspěchem a u ostatních nejsou důkazy o prospěšném působení jednoznačné. Některé léky se prokázaly dokonce jako potenciálně škodlivé, jako např. již dříve zmíněný furosemid, dále manitol a antagonisté endotelinového receptoru.

Nejnadejněji působí skupina léčiv, u kterých existují publikované doklady o prospěšném účinku v prevenci CIN. Bohužel, u všech těchto léků existují současně také studie, které jejich příznivý účinek popírají. Poměrně nejlépe je v tomto smyslu prozkoumáno preventivní podávání N-acetylcysteinu. Předpokládá se, že by mohl mít vasodilatační účinek v ledvinách a zároveň působit antioxidačně. Tato poměrně levná látka byla studována v řadě studií včetně metaanalýz s rozporupnými výsledky. Několik prospektivních randomizovaných studií a metaanalýza prokazují jeho příznivý účinek; naopak řada dalších randomizovaných studií a jiná metaanalýza tyto výsledky nepotvrzují.^(20,21) Zajímavé je, že tam, kde nebyl prokázán účinek N-acetylcysteinu, bylo často vyšší množství použité KL. Z toho někteří odborníci soudí, že příznivý účinek N-acetylcysteinu je především u rizikových nemocných při současném použití menšího množství KL. Zároveň jsou doporučovány jeho vyšší dávky (1 200 mg dvakrát denně). Podobně není rozhodnuto o přínosu použití teofylinu, i když zde je podstatně méně literárních údajů než u N-acetylcysteinu. Také o použití vysokých dávek vitamínu C (3 g dvě hodiny před výkonem a 2 g večer a ráno po výkonu) existují v prevenci CIN protikladné názory; po studii, která prokázala jeho účinek, byla publikována další, která jeho účinek zpochybnila.⁽²²⁾ Zajímavé, i když pro klinickou praxi ne příliš užitečné, jsou zprávy o možném příznivém ovlivnění vývoje CIN u pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě statiny.⁽²³⁾

Neúspěchem skončilo použití renálních dávek dopaminu, podobně jako jeho selektivního D₁-agonisty fenoldopamu, u kterých se předpokládal vasodilatační účinek v ledvinách.⁽²⁴⁾ Do poměrně velké skupiny léků, které byly zkoušeny v prevenci CIN, a nebyl u nich shledán příznivý účinek, dále patří: atrální natriuretický peptid, prostaglandin E₁, blokátory kalciových kanálů (nifedipin) a L-arginin.

Hemoeliminační metody

Hemodialýza dokáže odstranit kontrastní látku z krevního oběhu. V praxi však nemělo preventivní užití dialýzy bezprostředně po katetrizaci, ale ani současně, příznivý účinek na výskyt CIN. Poměrně příznivěji vychází ze srovnání použití hemofiltrace, kde její použití u vysoce rizikových pacientů 6 hodin před výkonem a 12–18 hodin po výkonu vedlo k redukci mortality a potřebě dialýzy v následném

Obrázek 1 Algoritmus pro léčbu a prevenci kontrastem navozené nefropatie

průběhu.⁽²⁵⁾ Na druhé straně vyžaduje provedení hemofiltrace zavedení dvojcestného centrálního žilního katetru a podávání heparinu. Proto není pro běžnou klinickou praxi rutinně použitelná a měla by být vyhrazena pro speciální případy ve spolupráci s nefrology.

Doporučení a závěr

Kontrastem navozená nefropatie je jedním z nepříznivých faktorů, které ovlivňují morbiditu a mortalitu nemocných, u kterých byla podána KL za účelem diagnostickým nebo při současném léčebném výkonu. Byla navržena a vyzkoušena celá řada postupů s částečným účinkem, jak zabránit jejímu vzniku. Přesto se s tímto problémem stále setkáváme. Současné doporučení pro prevenci jejího vzniku tak spočívá v dobré hydrataci pacientů před podáním KL a v období těsně po jejím podání. Současné se snažíme o podání co nejmenšího množství KL. U rizikových pacientů (se sníženou renální funkcí) je pak vhodné použít modernější, ale také dražší isoosmolární kontrastní látky (např. iodixanol). U pacientů s těžkou renální insuficiencí (glomerulární filtrace < 30 ml/s) by se mělo zvážit použití kontinuální hemofiltrace. O prospěšnosti používání hydratace pomocí bikarbonátu sodného nebo N-acetylcysteinu není dosud jednoznačně rozhodnuto. Pro jejich nízkou cenu a absenci nežádoucích účinků se vyskytují v algoritmech řady pracovišť. Jejich použití tak záleží na rozhodnutí pracoviště do doby, kdy bude jejich vliv jednoznačně určen. Současný stav doporučení pro prevenci CIN je zjednodušeně shrnut v *obrázku 1*.

Literatura

1. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006;70:1811–7.

2. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515–9.
3. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–94.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–64.
5. Lindsay J, Canos DA, Apple S, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patient with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:338–43.
6. 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;44:1780–5.
7. Caldicott WJH, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970;5:539–47.
8. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451–8.
9. Moreau JF, Droz D, Noel LE, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980;15:S54–S60.
10. Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:911–8.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
12. Laskey WK, Jenkins Ch, Selzer F, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584–90.
13. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative study. *Kidney Int* 1995;47:254–61.
14. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692–9.
15. Mehran R, Aymong ED, Bukolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–9.
16. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329–36.
17. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radio-graphic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–4.
18. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038–46.
19. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:K59–K77.
20. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radio-graphic-contrast-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–4.
21. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007;153:275–80.
22. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837–42.
23. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843–9.
24. Stone GW, McCullough P, Tumlin J, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284–91.
25. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333–40.