Užití trimetazidinu v prevenci kontrastní látkou indukované nefropatie: příspěvek nefrologa

Vladimír Teplan

Klinika nefrologie, Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny a Subkatedra nefrologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha, Česká republika

Teplan V. **Užití trimetazidinu v prevenci kontrastní látkou indukované nefropatie: příspěvek nefrologa.** *Cor Vasa* 2011;53:264–266.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie patří mezi závažné komplikace koronární angiografie, která tak může být spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou, nutností krátkodobé hemodialýzy, prodloužením hospitalizace i trvalým poškozením renálních funkcí. Ve snaze zabránit vzniku kontrastní látkou indukované nefropatie byl studován také trimetazidin, patřící mezi cytoprotektivní antiischemika používaná v léčbě anginy pectoris. Trimetazidin ovlivňuje reperfuzi na buněčné a mitochondriální úrovni, působí antioxidantně a metabolicky více mechanismy na buněčné úrovni. Nabízí se proto možnost využít těchto účinků i v profylaxi kontrastní látkou indukované nefropatie.

Klíčová slova: Kontrastní látkou indukovaná nefropatie – Trimetazidin

Teplan V. **Use of trimetazidine in preventing contrast-induced nephropathy: a nephrologist's perspective.** *Cor Vasa* 2011;53:264–266.

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a serious complication of coronary angiography potentially associated with increased morbidity and mortality, need for short-term hemodialysis, prolonged hospitalization, and renal failure. Studies designed to explore options in CIN prevention included trimetazidine (TMZ) belonging to cytoprotective anti-ischemic agents used in the treatment of angina. Trimetazidine affects reperfusion at the cellular and mitochondrial levels, and has antioxidant and metabolic activity via several mechanisms at the cellular level, that is, it shows characteristics making it a clear candidate for CIN prophylaxis.

Key words: Contrast-induced nephropathy – Trimetazidine

Adresa: prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc., Klinika nefrologie, TC IKEM a Subkatedra nefrologie IPVZ, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: vladimir.teplan@ikem.cz

Úvod

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (contrast-induced nephropathy – CIN) je v současné době třetí nejčastější příčinou akutního poškození a selhání ledvin u hospitalizovaných nemocných. Je způsobena hlavně vzrůstajícím počtem diagnostických a intervenčních radiologických vyšetření s podáním kontrastní látky u rizikových nemocných, u nichž často není známo, jakou mají renální funkci. Přes nižší nefrotoxicitu současně podávaných kontrastních látek se při rozvoji CIN uplatňuje řada dalších faktorů, z nichž nejdůležitější je zřejmě aktuální stav hydratace. Mezi další patří vyšší věk nemocných, užívání nefrotoxických léků, diabetes mellitus s obezitou a srdeční selhání.

V poslední době byla publikována řada sdělení, ve kterých byly zkoušeny různé postupy k prevenci CIN.^{1,2} Také se objevily studie o pozitivním vlivu cytoprotektivního antiischemika trimetazidinu, které se běžně používá v terapii anginy pectoris.³ Tento příspěvek je pohledem nefrologa na danou problematiku.

Definice, epidemiologie a patogeneze CIN

Jako CIN označujeme stav akutního zhoršení renální funkce definovaný zvýšením sérové koncentrace kreatininu o více než 44,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) či jeho zvýšení alespoň o 25 % oproti vstupní hodnotě. Ke zhoršení renální funkce dochází během 48–72 hodin po podání kontrastní látky.⁴

Incidence CIN není vzhledem k často asymptomatickému průběhu přesně známa. U běžné populace se vstupní hodnotou kreatininu < 135 $\mu\text{mol/l}$ se její výskyt udává kolem 0,6–2,3 % (na základě hlášení o nežádoucích účincích léků),¹ skutečný výskyt však bude zřejmě vyšší (až 7–8 %).⁵

Preexistující renální dysfunkce představuje nejzávažnější rizikový faktor; některou z náhrad funkce ledvin je v důsledku CIN léčeno průměrně 0,4–0,8 % nemocných.⁶

V patogenezi CIN se uplatňuje řada faktorů, především intrarenální vasokonstrikce a ischemie dřeně, přímý nefrotoxický účinek kontrastní látky, oxidační stres a apoptóza.⁷

Po aplikaci kontrastní látky se objevuje krátkodobá vasodilatace následovaná vasokonstrikcí na úrovni splanch-

nického řečiště s omezením přísunu kyslíku tubulárním buňkám ledvin s jejich hypoxemií. Vasokonstrikce způsobí i snížení perfuze glomerulů s poklesem glomerulární filtrace.

Nálož osmoticky aktivní kontrastní látky vede ke zvýšení diurézy (osmotická diuréza), aktivaci renin-angiotensinového systému (RAS) a adenosinových receptorů, což následně způsobí prohloubení ischemie ledvin.⁸ Nejvíce postiženou oblastí je zevní vrstva dřeňové části ledvin. Během delší ischemie ledvin a zvýšení intrarenálního katabolismu dochází ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů. Roli zde hraje i acidóza, volumová deplece a snížená koncentrace magnezia. Většinou však nejde o akutní tubulární nekrózu v důsledku přímého cytotoxického poškození tubulárních buněk kontrastní látkou, ale o apoptózu s uvolněním některých proteinů plazmatické a mitochondriální membrány, včetně cytochromu C.^{9–11}

Rizikové faktory a rizikové skupiny nemocných

Incidence CIN se popisuje v literatuře v širokém rozmezí v závislosti na charakteru souboru nemocných a jejich rizikovém profilu. U rizikových skupin je však podstatně vyšší než u běžné populace a zvyšuje se na 20–38 %, u pacientů s hodnotou kreatininu > 440 $\mu\text{mol/l}$ až na 50 %. U nejčastěji vyšetřované skupiny nemocných s mírnou až střední renální insuficiencí (CKD 2–3) tvoří 11–44 %.¹²

V poslední době se zintenzivnila snaha o zlepšení prevence vzniku CIN. Rozšířilo se používání nových izo- či hypotonických kontrastních látek a snížila se jejich dávka 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 nichž k vývoji CIN nedojde.¹³

Rizikové faktory pro vznik CIN jsou rozděleny dle možnosti jejich ovlivnění.^{14,15}

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory pro vznik CIN patří:

- › preexistující renální poškození (především od stadia CKD 3);
- › diabetes mellitus (diabetická nefropatie), obezita;
- › srdeční selhání či stavy spojené s nízkým srdečním výdejem;
- › věk (nad 75 let);
- › transplantovaná ledvina.

Mezi ovlivnitelné faktory lze zařadit:

- › typ podané kontrastní látky a její množství (nejlépe látky izotonické v množství do 70 ml);
- › dehydratace;
- › hypotenze, hypoxie a anemie;
- › metabolické odchylky (hyponatremie, hypalbuminémie, hypokalemie);
- › nefrotoxické léky (diuretika, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu [ACE], aminoglykosidy, nesteroidní

antiflogistika, kalcineurinová imunosupresiva, chemoterapeutika, některá antimykotika, lithium, bisfosfonáty);
› onemocnění spojená se zvýšením viskozity krve (paraprotein u mnohočetného myelomu, polyglobulie) či zvýšeně zatěžující tubulární aparát ledvin (nefrotický syndrom, jaterní cirhóza).

Možnosti prevence CIN – režimová a farmakologická opatření

Základním obecně přijímaným režimovým opatřením je intravaskulární hydratace. Je nutná kontinuální i.v. hydratace 12–24 hodin rychlostí alespoň 1 ml/kg/h (pokud to nemocný po stránce kardiální toleruje) před výkonem, a to fyziologickým či polovičním fyziologickým roztokem, stejně jako bezprostředně po výkonu po dobu 24–48 hodin. U nemocných se sníženou renální funkcí a rozvíjející se metabolickou acidózou může být výhodné doplnit do roztoku bikarbonát v dávce 20–40 ml/l roztoku.^{16,17}

Dalším zásadním opatřením je přerušování léčby všemi nefrotoxickými a potenciálně nefrotoxickými léky. Jde především o nesteroidní antirevmatika, některá antibiotika (aminoglykosidy), ale také diuretika (furosemid i kalium-šetřící diuretika), inhibitory ACE a sartany.¹⁸

Z hlediska ovlivnění nepříznivého účinku kontrastních látek farmakologicky jsou zatím největší zkušenosti s podáním N-acetylcysteinu.¹⁹ Předpokládá se jeho vasodilatační účinek v ledvinách při současném antioxidačním účinku. Zdá se, že jeho účinek je nejvýraznější při parenterálním podání v dávce alespoň 1 200 mg i.v. dvakrát denně, a to především u rizikových nemocných při současném použití menšího množství kontrastní látky (50–80 ml).

Ochranný účinek trimetazidinu

Trimetazidin, 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin dihydrochlorid, je látkou významně ovlivňující metabolickou podstatu ischemie buněk. Zatím je indikován hlavně u kardiologických nemocných k profylaxi anginy pectoris. Cytoprotektivní účinky se však uplatňují i u jiných forem ICHS a dle nálezů z poslední doby může mít příznivý vliv i při ischemickém poškození tubulárních buněk ledvin.²⁰

Trimetazidin je metabolický modulátor, který nemá žádné nepříznivé hemodynamické účinky, neovlivňuje srdeční frekvenci, krevní tlak ani staživost myokardu.

Podstatou jeho účinku je selektivní inhibice 3-ketoacyl-CoA-thiolázy (3-KAT) – enzymu beta-oxidace mastných kyselin v mitochondriích. Výsledkem je parciální inhibice oxidace mastných kyselin a stimulace oxidace glukózy. Cytoprotektivní účinky trimetazidinu tak chrání proti důsledkům hypoxie. Trimetazidin dále brání poklesu intracelulární koncentrace ATP, zajišťuje adekvátní funkci iontových pump a pomáhá zachovat buněčnou homeostázu. Experimentálně bylo prokázáno, že trimetazidin významně inhibuje oxidaci mastných kyselin a stimuluje oxidaci glukózy. Oxidací mastných kyselin sice vzniká více ATP, ale oxidace glukózy je energeticky výhodnější.

Využití trimetazidinu k ochraně před CIN v klinické praxi

V experimentálních modelových studiích peritoneální dialýzy bylo prokázáno snížení markerů oxidačního stresu měřeného pomocí malondialdehydu, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, a glutathionperoxidázy v peritoneálním dialyzátu po podávání trimetazidinu po dobu čtyř týdnů.²¹ Tento náález potvrdili Aygen a spol. u nemocných s chronickou renální insuficiencí.²² V souboru 16 nemocných léčených hemodialýzou a dalších 16 nemocných na kontinuální peritoneální dialýze při podávání trimetazidinu v dávce 60 mg/den po dobu šesti měsíců potvrdili signifikantní pokles plazmatické koncentrace malondialdehydu jakožto parametru lipidové peroxidace, a to jak ve skupině léčené hemodialýzou, tak kontinuální peritoneální dialýzou ($p < 0,001$).

Metabolického účinku trimetazidinu k ochraně ledvinového parenchymu při koronarografii využili Onbasili a spol. v souboru 82 nemocných s lehkým stupněm snížení renálních funkcí (z celkového počtu bylo 46 diabetiků druhého typu).³ Studie byla randomizovaná a prospektivní a jejím primárním cílovým ukazatelem byl rozvoj CIN definovaný jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 44,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) či zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 25 % za 48 hodin po podání kontrastní látky. Všichni nemocní dostali jako standardní pre-hydrataci 1 ml/kg/h fyziologického roztoku počínaje 12 hodinami před výkonem s následnou post-hydratací trvající též 12 hodin ve stejné dávce. Kontrastní látkou byl ve všech případech přípravek Ultravist 300 (genericky iopromid, osmolalita 590 mmol/l, koncentrace jódu 320 mg/ml) v celkové dávce 224–240 ml.

Trimetazidin byl podáván perorálně v dávce třikrát denně 20 mg po dobu 72 hodin počínaje 48 h před kontrastním vyšetřením. Kromě sérové koncentrace kreatininu a počítané clearance kreatininu (dle Cockcrofta a Gaulta) byly vyšetřeny parametry celkové antioxidační kapacity. Při statistickém hodnocení byl prokázán signifikantní ochranný účinek trimetazidinu na renální funkci (ve srovnání s kontrolní skupinou, kde bylo zjištěno zvýšení sérové koncentrace kreatininu druhý den po vyšetření, hodnoty kreatininu se v souboru s trimetazidem nezměnily). Rozdíly v hodnotách celkové antioxidační kapacity nebyly signifikantní. Kontrastní látkou indukovaná nefropatie byla zjištěna u jednoho ze čtyřiceti nemocných v trimetazidinové skupině (2,5 %), zatímco v kontrolní skupině byl výskyt sedm nemocných ze 42 (16,6 %).

Vedle těchto výsledků svědčí o příznivém účinku trimetazidinu i u nemocných po transplantaci ledviny studie Zoppa a spol.²³ Ta potvrzuje příznivý účinek trimetazidinu při poškození transplantované ledviny po podávání kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin, tacrolimus). V další experimentální studii pak byl ukázán účinek trimetazidinu na snížení ischemiko-reperfučního poškození ledvin vedoucího k transplantaci.²⁴

Doporučení a závěr

Ačkoli je mechanismus CIN multifaktoriální, je nepochybné, že trimetazidin je účinný antiischemický lék s antioxidačním

účinkem a může významně přispět k ochraně ledvinového parenchymu před poškozením. Jako lék ovlivňující anginózní obtíže může u nemocných, kteří jej z tohoto důvodu dlouhodobě užívají, též snížit poškození ledvin při podání kontrastní látky při koronarografii. A lze jej též začít podávat dle studie Onbasiliho i našich zatím pilotních zkušeností minimálně 72 hodin před výkonem při doplnění plné hydratace.

Literatura

1. Šochman J. Poškození ledvin kontrastními látkami. In: Teplan V, et al. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně. Praha: Grada, 2010:303–324.
2. Zemánek D. Kontrastem navozená nefropatie. Cor Vasa 2009;51(Suppl. 1):69–73.
3. Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. Heart 2007;93:698–702.
4. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney Int Suppl 2006;(100):S11–S15.
5. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. Radiology 1997;203:605–610.
6. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 2006;354:379–386.
7. 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.
8. Katholi RE, Woods WT Jr., Tailor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. Am J Kidney Dis 1998;32:64–71.
9. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. Kidney Int 2003;64:128–139.
10. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002;105:2259–2264.
11. Caldicott WJ, 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;5:539–547.
12. 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;6:1451–1458.
13. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. Arch Intern Med 1990;150:1237–1242.
14. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 1996;275:1489–1494.
15. 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;93:1515–1519.
16. 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;59:338–343.
17. 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;300:1038–1046.
18. 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;162:329–336.
19. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000;343:180–184.
20. Marzili M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr Med Res Opin 2003;19:661–672.
21. Gunal AI, Celiker H, Ustundag B, et al. The effect of oxidative stress inhibition with trimetazidine on the peritoneal alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. J Nephrol 2003;16:225–230.
22. Aygen B, Celiker H, Dogukan A, Ilhan N. The effect of trimetazidine on lipid peroxidation with end-stage renal disease. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008;30:757–760.
23. Zoppo A, Faggiotto A, Redaelli L, et al. Trimetazidine counteracts tacrolimus nephrotoxicity in a hypertensive liver transplant patients. Transplantation 1999;68:1211–1215.
24. Singh D, Chopra K. Effect of trimetazidine on ischemia/reperfusion injury in rats. Pharmacol Res 2004;50:623–629.

Došlo do redakce 9. 3. 2011

Přijato 9. 3. 2011