

KONTRASTNÍ LÁTKOU INDUKOVANÁ NEFROPATIE

MUDr. Darja Krusová, doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc.

II. interní klinika LF MU Brno

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (CMIN) představuje závažnou komplikaci související s expozicí kontrastní látky. Prevalence tohoto postižení v posledních letech může stoupat se současně narůstajícím počtem diagnostických a intervenčních radiologických zákroků. V článku jsou rozebrány dnes známé patofyziologické mechanismy odpovědné za vznik CMIN. Existuje řada rizikových faktorů, které s sebou nesou možnost častějšího rozvoje této komplikace. Jedná se zejména o diabetes mellitus, preexistující renální onemocnění a hypertenzi. Navíc se riziko vzniku CMIN výrazně zvyšuje u pacientů s rizikovou medikací. Jsou zmíněna preventivní opatření, která by měla předejít vzniku kontrastní nefropatie, některá z nich však vyžadují ještě další ověřování ve studiích. Na možnost vzniku CMIN je nutno myslet a předcházet jí preventivními opatřeními.

Klíčová slova: nefropatie, kontrastní látkou indukovaná nefropatie, etiopatogeneze, rizikové faktory, N-acetylcystein, ACE inhibitory.

CONTRAST MEDIA – INDUCED NEPHROPATHY

Contrast media – induced nephropathy (CMIN) is an iatrogenic disorder, resulting from exposure to contrast media. With the growing number of diagnostic and interventional radiologic procedures in recent years, the prevalence of this order can be expected to increase. This article briefly tackles the currently known patophysiological mechanisms that lead to CMIN. There are the number of patient-related risk factors which increase the probability of its occurrence after radiologic procedures, as the presence of diabetes mellitus, preexisting renal impairment and hypertension. In addition the development of contrast nephropathy is much more increased in patients with risk medication. The preventive measures are mentioned in the article. Its very important to realise the possibility of occurrence of CMIN and to prevent it also by the modification of influenceable risk factors, for example by the elimination of risk medication.

Key words: nephropathy, contrast media – induced nephropathy, aetiopathophysiology, risk factors, N-acetylcystein, ACE inhibitors.

Interní Med. 2007; 3: 118–122

Úvod

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (contrast medium induced nephropathy – CMIN) je závažnou příčinou akutního renálního selhání získaného za hospitalizace. Diagnostická a intervenční vyšetření vyžadující podání radiografického kontrastu vykazují paralelní zvýšení incidence této závažné komplikace (14). Nefrotoxický účinek radiokontrastních látek je znám více než 70 let. Přestože se jejich vlastnosti do dnešní doby výrazně změnily, je jejich aplikace stále spojena s možností vzniku orgánového poškození. CMIN představuje vážnou komplikaci, protože je provázána podstatně zvýšenou morbiditou, zahrnující i potřebu krátkodobé hemodialýzy, prodloužením doby hospitalizace a často i trvalým zhoršením ledvinových funkcí. Akutní tubulární nekróza jako morfologický podklad CMIN je nezávisle spojena se zvýšenou hospitalizační i dlouhodobou mortalitou.

Incidence, definice

Přesnou incidenci kontrastní nefropatie je obtížné určit (10). Jednou z příčin byla nejednotnost v samotné definici CMIN, dále různé zastoupení vysoce rizikových pacientů v jednotlivých studiích, různý typ použité kontrastní látky a také rozdílné použité preventivní metody. Proto literární údaje o incidenci CMIN, získané převážně na základě rozsáhlých dat z intervenčních kardiologických registrů, kolísají me-

zi 3,3–16,5 %, obecně v celé populaci se toto číslo pohybuje mezi 0,6–2,3 % (4, 13, 16).

Většina klinických studií používala k definici manifestaci ledvinového selhání 48 h po podání kontrastní látky (k.l.). Přesto je prokázáno, že u řady pacientů může dojít k renálnímu selhání bez jiné identifikovatelné příčiny i týden po výkonu (3, 10). Vrchol vzestupu hladiny kreatininu v séru (S-krea) typicky nastupuje po 3–5 dnech po podání kontrastní látky a vrací se k výchozí hodnotě cca po 1–3 týdnech, někdy se však nemusí renální funkce obnovit. V minulosti byla používána přísnější a více specifická kritéria pro renální selhání, jako je absolutní vzestup koncentrace hladiny kreatininu v séru ze 70,7 na 88,4 $\mu\text{mol/l}$ nebo relativní zvýšení o více než 33–50 % výchozí hladiny (10). Tato kritéria však postrádají dostatečnou senzitivitu, protože je známo, že i minimální elevace hladiny kreatininu v séru může vést k významnému snížení glomerulární filtrace (GFR), zejména u starších pacientů. Proto byl nutný konsenzus a pro výzkumné účely byla sjednocena definice CMIN (2, 3, 10):

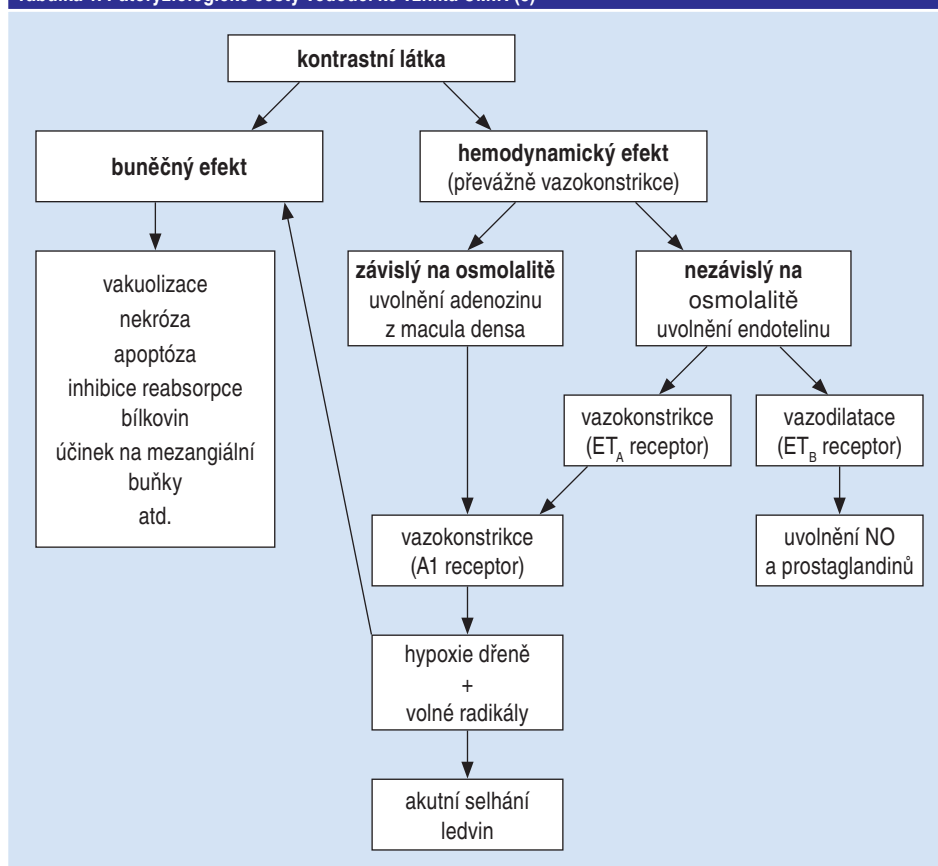
- 1) akutní zhoršení renální funkce kvantifikované buď absolutním zvýšením hladiny kreatininu v séru o více než 44,2 $\mu\text{mol/l}$, nebo relativním zvýšením o více než 25 % nad hodnotu před podáním kontrastní látky
- 2) akutní vzestup S-krea během 24–48 hodin, s maximem po 3–5 dnech po podání kontrastní látky
- 3) vyloučení jiných příčin renálního selhání.

Patogeneze

Přestože přesný mechanismus renálního poškození zůstává nejasný, klinické a experimentální údaje ukazují, že se jedná o komplexní mechanismus zahrnující sníženou perfuzi dřeně, vedoucí k její kritické ischemii a přímou tubulotoxicitu kontrastní látky, dále intratubulární obstrukci, oxidativní poškození tkáně a apoptózu (tabulka 1). Hlavním místem poškození renální tkáně je zevní zóna dřeně, jde tedy o nefrotoxickou akutní tubulární nekrózu (18).

Intrarenální vazokonstrikce a ischemie dřeně. Bylo prokázáno, že po expozici kontrastní látky dochází k bifázické odpovědi průtoku krve ledvinami. Změny v mikrocirkulaci začínají přechodnou vazodilatací s charakteristickým zvýšením průtoku krve a pokračují následnou intenzivní vazokonstrikcí s prolongovaným snížením krevního průtoku a GFR (9, 13, 15). U zvířat s normální renální funkcí po aplikaci nízkosmolární kontrastní látky vzrůstá průtok krve ledvinami (renal plasma flow – RPF) a zvyšuje se GFR. Oproti tomu při preexistujícím snížení renálních funkcí se RPF i GFR po předchozím přechodném zvýšení významně snižují. Toto snížení je závislé na dávce kontrastní látky, osmolalitě a stavu hydratace. Působí zde navzájem provázanými mechanismy řada vazoaktivních substancí, jako angiotenzin II (A II), adenosin, renální prostaglandiny, kalciové ionty, NO a endotelin.

Tabulka 1. Patofyziologické cesty vedoucí ke vzniku CMIN (8)



Při své vysoké osmolalitě způsobuje k.l. osmotickou diurézu. Pokud není ztráta tekutiny kompenzována zvýšenou hydratací, může dojít k poklesu intravaskulárního objemu. Následná aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) vede ke kompenzatorní reabsorpci Na a vazokonstrikci. All způsobuje přednostně vazokonstrikci v. efferens, čímž udržuje filtrační tlak, ale snižuje průtok krve směrem ke dření. Nezávisle na vazokonstrikci může All rovněž vyvolat oxidativní stres a apoptózu (9). Obranná dřeňová vazodilatace je za patologických okolností redukována sníženou nebo utlumenou produkcí endotelálních vazodilatačních působků (prostaglandinů a endotelálního NO) a může následovat ischemie. Tato situace nastává u pacientů s vaskulárním onemocněním, s chronickou renální insuficiencí (CHRI) či u pacientů užívajících nesteroïdní antirevmatika – antiflogistika (NSAID). Ischemie také vzniká v důsledku hypoxie zevní zóny dřeně, pokud je vazokonstrikcí snížena dodávka kyslíku nezbytného pro vysokou tubulární reabsorbní aktivitu. Vysoká osmotická nálož navíc aktivuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu (TGF), která závisí na intaktním RAS. Jde o mechanismus, při kterém klesá GFR jako důsledek aferentní vazokonstrikce v reakci na zatížení oblasti macula densa chloridovými ionty. Hlavním mediátorem TGF je adenosin, který hraje při rozvoji CMIN důležitou roli a jehož koncentrace v moči stoupá s osmolalitou k.l. (9). Zdá se, že

vazodilatace upřednostňující perfuzi dřeně je zprostředkována A2 receptory. Naproti tomu u pacientů s renální dysfunkcí a objemovou deplecí přetrvává vazokonstrikce a pokles GFR, což je zprostředkováno receptory A1 v aferentní arteriole. Receptor A1 má tedy pravděpodobně velký význam v předpokládané ischemii (3, 8). Dalším prostředníkem, který přispívá k vazokonstrikci zejména sestupných vasa recta zevní zóny dřeně a regionální hypoxii, je silný endotelální vazokonstriktor endotelin (ET-1) (8, 10). Jeho hladiny v séru i v moči jsou po podání k.l. zvýšené, přesné mechanismy aktivace zatím nejsou objasněny.

Oxidativní poškození, tubulární cytotoxicita, apoptóza. Počáteční pokles GFR po podání kontrastní látky pravděpodobně souvisí se změnami v renální hemodynamice. Pozdější pokles by však, jak se zdá, mohl alespoň částečně souviset se zvýšenou intrarenální tvorbou volných kyslíkových radikálů, které vznikají v důsledku ischemie, během intrarenálního katabolismu adenosinu na xantin (11). Přirozená obrana před poškozením kyslíkovými radikály je zprostředkována substancemi, jako je kataláza, superoxiddismutáza (SOD), glutathion. Kyselé pH podporuje tvorbu hydroxylových radikálů a také bikarbonát může zhaset reaktivní formy tvořené z NO (11, 19). Volumová deplece – rizikový faktor pro rozvoj CMIN- je však spojena se sníženou oxi-

dační obranou, stejně jako snížená hladina Mg (9). Kyslíkové radikály mohou měnit renální hemodynamiku a mají i cytotoxický efekt. Mohou inaktivovat NO lokálně tvořený v proximálním tubulu (21), což vede k aferentní vazokonstrikci s redukcí GFR a k inhibici kompenzatorní dřeňové vazodilatace. Současně zde NO reguluje Na⁺ K⁺ATP-ázu, výměnu Na⁺/H⁺ a permeabilitu buněk proximálního tubulu. NO tak hraje zásadní roli ve fyziologii i patofyziologii proximálního tubulu (12). Radiokontrastní látky také zapříčiňují přímé poškození proximálních tubulárních buněk (5), což dokazuje přítomnost bílkovin o nízké molekulární váze v moči pacientů. Kromě mechanismu oxidačního stresu zde působí pravděpodobně i alternativní patofyziologické mechanismy, které zhoršují mitochondriální integritu s redukcí ATP a uvolněním cytochromu C a současně poškozuji i plazmatickou membránu (17, 22).

Poškozená tkáň u akutního renálního selhání nevzniká často z důvodu buněčné nekrózy, ale spíše ze subletálního poškození a apoptózy. Apoptóza jako forma programované smrti buňky vyžaduje aktivaci zakódovaného geneticky řízeného procesu, který vede k fragmentaci DNA, cytoplazmatické kondenzaci a ztrátě jediné buňky, v níž byl tento proces spuštěn (6). Bylo potvrzeno, že vysokoosmolální kontrastní látky způsobily apoptózu buňky a také došlo k uvolnění důležitých proteinů plazmatické a mitochondriální membrány a cytochromu C tubulárními buňkami (22). Na rozdíl od nekrózy je apoptóza reverzibilní proces a lze ho terapeuticky ovlivnit. Je dokázáno, že např. cAMP zvrátil apoptotické poškození renálních buněk zapříčiněné kontrastní látkou.

Rizikové faktory

Možnost vzniku CMIN u zdravého pacienta s normální renální funkcí lze považovat za teoretický problém. Existují však specifické rizikové faktory, které zvyšují riziko rozvoje CMIN. Mohou se týkat samotné osoby pacienta, dále mohou být spojené s podanou kontrastní látkou nebo s výkonem samotným. Za specifických klinických podmínek, jako je dehydratace, preexistující renální insuficience, cukrovka, cévní nemoci, pokročilý věk a srdeční poruchy, je incidence CMIN vysoká (7). V těchto podmínkách jsou vystupňovány vazokonstrikční či toxické efekty CMIN, a to z důvodu snížené renální perfuze, sníženého počtu funkčních glomerulů nebo snížené antioxidační obrany. Konkomitující používání NSAID nebo jiných nefrotoxinů dále zvyšuje riziko renálního poškození (4).

Incidence CMIN indukovaná nížnoosmolální kontrastní látkou se vyskytuje méně než u 2% populace. Incidence se zvyšuje podle počtu rizikových faktorů k více než 20% u pacientů s více než 2 rizikovými faktory a může dosáhnout až 50%

Tabulka 2. Rizikové faktory pro rozvoj CMIN (4, 13)

Stupeň rizika	Rizikový faktor	
	Nemodifikovatelný	Modifikovatelný
Velký	preexistující ledvinné onemocnění	osmolalita a obsah iontů v k.l.
	diabetes mellitus	objem podané k.l.
		opakovaná expozice k.l.
Malý	věk	nizký efektivní cirkulující objem (dehydratace)
	pohlaví	infarkt myokardu do 24 h před k.l.
	snížená ejekční frakce	hypalbuminémie
	měštnavé srdeční selhání	anémie
	hypertenze	medikace

u pacientů s těžkou diabetickou nefropatií, i přes hydrataci a použití nízkosmolální kontrastní látky. Tři nejzávažnější rizikové faktory pro rozvoj CMIN představují preexistující renální dysfunkce, přítomnost diabetu a typ a množství použité kontrastní látky (3) (tabulka 2).

a) Rizikové faktory ze strany pacienta

Preexistující ledvinné onemocnění je největší nezávislý rizikový faktor, jeho závažnost přímo koreluje s incidencí CMIN. U pacientů s hladinou S-krea 176,8–256,4 $\mu\text{mol/l}$ se udává až desetkrát vyšší výskyt CMIN oproti pacientům s hladinou do 176,8 $\mu\text{mol/l}$ (4, 10). Některé studie uvádějí, že za rizikové pacienty by měli být považováni ti, u kterých je hodnota eGFR (estimated glomerular filtration rate) určena dle MDRD či dle Cockcroft-Gaultovy formule – pod 1 ml/s/1,73 m² (13).

Diabetes mellitus je významným silným nezávislým prediktorem rozvoje CMIN. Zvyšuje riziko vzniku této komplikace dvakrát oproti pacientům bez diabetu. Až 3x vyšší riziko kardiiovaskulární mortality u diabetiků předznamenává, jak vysokým rizikovým faktorem je diabetes. Mezi pacienty, u kterých musela být použita hemodialyzační léčba v důsledku akutního renálního selhání pro CMIN, bylo pětkrát vyšší zastoupení diabetiků (4, 16).

Pokročilé **měštnavé srdeční selhání** NYHA III–IV, **snížená ejekční frakce** pod 49% a přítomnost hypertenze se pak u pacientů zejména ve spojení s diabetem a sníženými renálními funkcemi stávají zvláště významným rizikovým faktorem (4, 16).

Vyšší věk (nad 70–75 r.) je obecně považován za rizikový faktor pro rozvoj CMIN. Příčiny jsou multifaktoriální, spojené s alterací renálních funkcí, a to jak glomerulárních, tak tubulárních, roli může hrát i renovaskulární postižení (3).

Vzhledem k tomu, že u žen je vyšší výskyt rizikových faktorů jako diabetes mellitus, vyšší věk, hypertenze, je **ženské pohlaví** obecně považováno za nezávislý prediktor CMIN, zvyšující riziko o 26% (4).

Riziková medikace zvyšuje možnost vzniku CMIN. Jde např. o NSAID, ACE-inhibitory, diuretika aj. ACEI a NSAID ovlivňují hemodynamiku v ledvinách, NSAID prostřednictvím volných kyslíkových radikálů působí přímo nefrotoxicky. Data ohledně ACEI jsou však jen ojedinělá a rozporuplná (některé údaje předpokládají, že inhibice AII může působit jako prevence CMIN), ale obecně je tato léková skupina z hlediska rozvoje CMIN považována za rizikovou (3).

Hypalbuminémie a hyponatrémie jsou dalším prediktorem rozvoje CMIN (4).

Anémie přispívá k renální ischemii a je považována za nezávislý prediktor CMIN, i bez ohledu na přítomnost či absenci chronického onemocnění ledvin (13).

Mnohočetný myelom byl rovněž považován za rizikový faktor, ale podrobnější studie prokazují, že pozorované riziko je více spojené právě se současnou přítomností jiných rizikových faktorů, jako je renální poškození při nižším efektivním cirkulujícím objemu (4).

b) Rizikové faktory ze strany kontrastní látky

Toxicita kontrastní látky závisí na osmolalitě, dávce a četnosti podání.

Kontrastní látky jsou ve vodě rozpustné struktury složené z monomerů nebo dimerů trijodobenzenných jednotek s různým počtem jodových molekul, které vytvářejí efekt radiografického kontrastu. Zvýšený obsah těchto molekul zlepšuje kontrastní účinek, ale současně zvyšuje osmolalitu. Osmolalita první generace vysokoosmolálních ionických monomerů je velmi vysoká (1 500–1 800 mosm/kg) a tato skutečnost je odpovědná za vyšší renální toxicitu (6). Tzv. nízkosmolální kontrastní látky mají stále osmolalitu vyšší než plazma, okolo 780 mosm/kg, a jen třetí generace dimerů je izosmolální s plazmou. V metaanalýzách bylo prokázáno, že podání nízkosmolálních látek redukuje riziko nefropatie u pacientů s předchozí renální dysfunkcí. Pokud byly renální funkce pacientů normální, redukce rizika však prokázána nebyla. U pacientů s diabetem a renální dysfunkcí (S-krea 132,6–309,4 $\mu\text{mol/l}$), podstoupivších radiokontrastní vyšetření, byla prokázána nižší incidence CMIN v případě použití izosmolálních kontrastních látek (280 mosm/kg) oproti podání druhé generace nízkosmolálních (780 mosm/kg) (1, 3, 4).

Menší tubulární cytotoxicita byla prokázána na zvířecích modelech u neionizovaných kontrastních látek ve srovnání s ionizovanými (1, 4). U pacientů s preexistujícím renálním onemocněním redukuje incidenci CMIN.

Rovněž vyšší objem podané kontrastní látky zvyšuje riziko rozvoje CMIN. Až desetkrát vyšší

riziko existuje u pacientů s preexistující nefropatií po podání více než 125 ml kontrastní látky (4). Nejednoznačné údaje jsou v literatuře ohledně konsenzu týkajícího se pojmu nízká dávka. Obecně se považuje za bezpečnou dávku do 70 ml k.l. a dávka nad 5 ml/kg hmotnosti je již považována za rizikovou (2, 3, 4).

Incidence CMIN vzrůstá, pokud bylo dřívější radiokontrastní vyšetření provedeno v předchozích 48 hodinách. Zejména riziková v tomto ohledu jsou pacienti s prodělaným infarktem myokardu v předchozích 24 hodinách (koronarografie (3, 4, 16)). Pokud lze, je vhodné provést další radiokontrastní vyšetření minimálně po desetidenním odstupu od předcházejícího.

Preventivní opatření

Vůbec nejdůležitějším krokem v prevenci CMIN je určit, zda pacient patří do rizikové skupiny. Není-li rizikovým, nemusí se provádět žádná specifická opatření, v případě přítomného rizika je nutno nejdříve zvážit, zda nelze použít některé jiné zobrazovací metody bez kontrastní látky. Pokud je přesto nezbytné vyšetření s kontrastní látkou provést, je nutné použít preventivní opatření k zabránění vzniku CMIN (tabulka 3).

Vysazení všech potenciálně nefrotoxických léků. Nefrotoxické látky jako NSAID, dipyridamol, acetaminofen a aminoglykosidy musí být vysazeny, je-li to možné, přinejmenším na 24 hodin před a po intervenci. ACEI nebo blokátory AII jsou povoleny, pokud je zajištěna adekvátní hydratace (15).

Tabulka 3. Doporučení pro prevenci CMIN (15)

1. Zvážit jiné zobrazovací metody nevyžadující podání jodové kontrastní látky.
2. Vysadit všechny nefrotoxické léky 24 h předem (NSAID, dipyridamol, acetaminofen, aminoglykosidy). ACEI nebo blokátory AII jsou povoleny, pokud je zajištěna adekvátní hydratace. Pro prevenci možného vzniku laktátové acidózy vysadit metformin po kontrastním vyšetření alespoň na 2 dny, dokud není vyloučen rozvoj renálního selhání.
3. Pokud je možno, vysadit kličková diuretika a dopamin. Pokud trvá nutnost jejich podávání, striktně předcházet dehydrataci.
4. Zahájit hydrataci FR či 1/2 FR v dávce 1 ml/kg/hod. během 24 hodin již 12 hod před výkonem a nezbytně po výkonu zejména v prvních 6 hodinách po podání k.l.
5. Podat NAC 600mg p.o. 2x denně den předem a v den podání kontrastní látky.
6. Užívat nízkou- nebo izosmolální kontrastní látky.
7. Podávat co nejmenší objem kontrastní látky.
8. Podat Aminophyllin 250 mg (theofyllin) i.v. pomalu 30 min předem, zejména v případě akutní intervence nebo když možnosti hydratace před zákrokem jsou limitovány.
9. Upravit hladinu Mg.
10. Profylaktická hemofiltrace by mohla být prospěšná u pacientů s těžkou kardiální a renální dysfunkcí.

U pacientů s preexistujícím snížením renální funkce, užívajících metformin, existuje riziko vzniku laktátové acidózy. Proto se doporučuje vysadit tuto medikaci 2 dny po zákroku, dokud není vyloučen rozvoj renálního selhání (20). Pokud je možno, vysadit kličková diuretika a dopamin. Jestliže však musí být podávány, pak striktně předcházet dehydrataci.

Prehydratace. Významným preventivním opatřením je korekce chybějícího plazmatického objemu. Již 12 h před výkonem se doporučuje zahájit hydrataci FR či 1/2 FR v dávce 1 ml/kg/hod během 24 hodin. Zásadní roli pak hraje i.v. hydratace zejména v prvních 6 hodinách po podání k.l. (5, 8, 15). Objemová deplece vede totiž k renální vazokonstrikci a aktivní reabsorpci Na, což klade vyšší nároky na zásobení kyslíkem. Zvýšení cirkulujícího objemu vyvolá down regulaci TGF a sníží aktivitu RAS a jiných renálních vazokonstriktorů. Dojde také ke zředění kontrastní látky, minimalizuje se tubulární hyperosmolalita, a tak se zabráňuje následkům osmotické diurézy.

Rovněž bikarbonát chrání ledviny před poškozením kyslíkovými volnými radikály, které jsou tvořeny v kyselém prostředí dřeně ledvin. V profylaktické hydrataci se zdá být významnějším aniontem pro natrium právě bikarbonát, nikoli chlorid podávaný formou FR. Tvorba volných radikálů je podporována kyselým prostředím typickým pro tubulární moč, ale je inhibována vyšším pH normální extracelulární tekutiny. Proto se předpokládá, že alkalizace renální tubulární tekutiny bikarbonátem může hrát významnou roli v prevenci vzniku CMIN (6, 7, 14).

Také monitorace TK a prevence periprocedurální hypotenze představuje důležitý moment v prevenci rozvoje CMIN (13, 15).

Specifická medikace, N-acetylcystein (NAC). Některé studie prokázaly, že perorální podání NAC společně s hydratací FR signifikantně redukuje relativní riziko CMIN ve srovnání se samotnou hydratací. Na zvířecích pokusech se zjistilo, že podání NAC snížilo ledvinou dysfunkci a vnější dřeňovou vazokonstrikci. Tento efekt je pravděpodobně závislý na zhašení peroxynitritu a na přítomnosti NO, čímž zvyšuje jeho vazodilatační efekt (8, 15, 21). Byly však publikovány také práce s negativními výsledky, proto budou zapotřebí další data, aby bylo vydáno jednoznačné doporučení pro podání NAC jako prevence CMIN (2, 8). Zatím se má za to, že podání 600 mg NAC p.o. 2x denně den předem a v den podání kontrastní látky by mělo být součástí preventivních opatření.

Theofyllin. Protektivní účinek theofyllinu, který je antagonistou adenosinu, je dán jeho neselektivní inhibicí fosfodiesterázy, čímž dochází k inhibici vazokonstrikce. Dochází též k bloádě A₁ adenosinových receptorů a přes cAMP k prevenci apoptotického poškození renálních buněk závislého

na kaspázách, které vzniká po podání kontrastní látky (3). V rámci prevence je doporučováno podat Aminophyllin 250 mg (theofyllin) i.v. pomalu 30 min předem, zejména v případě akutní intervence nebo když jsou limitovány možnosti hydratace před samotným zákrokem.

Blokátory kalciových kanálů (CCB). Kromě inhibice vazokonstrikce mohou bránit vzestupu intracelulárního kalcia po ischemickém nebo toxickém poškození. Snižují volné kyslíkové formace a kontroly imunitní odpověď. Výsledky klinických studií však nejsou jednoznačné (3, 8).

Furosemid a manitol. O podpoře a ochranné roli kličkových diuretik nebo manitolu na prevenci CMIN nejsou důkazy. V literatuře do poloviny 90. let existují zprávy podporující podání furosemidu jako metody volby pro prevenci rozvoje CMIN. Většinou však převažuje názor o negativním vlivu související dehydratace, která vede ke zhoršení výsledků renálních funkcí. Také vazodilatační efekt furosemidu v ledvinné kůře, vyvolávající redistribuci toku krve na úkor dřeně, potencuje nežádoucí účinky forsírované diurézy (3, 11, 15), proto je lépe před výkonem vysadit.

ACE inhibitory. Aktivace RAS je zahrnuta v komplexu etiogeneze CMIN a výsledky studií nejsou jednotné, proto platí obecně nutnost současné pečlivé kontroly dostatečné hydratace, pokud je medikace touto lékovou skupinou již dříve zavedena (15).

Dopamin a dopaminergní agonisté. Předpokládalo se, že v prevenci rozvoje CMIN by mohlo být prospěšné podání infuze dopaminu v nízkých dávkách (1–2,5 µg/kg/min). Výsledky prováděných studií však očekávané snížení incidence CMIN neprokázaly. Také studie se selektivními agonisty D-1 receptorů (fenoldopam), které způsobují vazodilataci cév kůry i dřeně bez vazokonstrikčního efektu dopaminu, nepřinesly očekávané výsledky (4, 8, 10, 15, 18).

Významný vliv má úprava hladiny Mg (11).

Preventivní působení antagonistů endotelinu a atriálního natriuretického hormonu je předmětem intenzivního zkoumání. Nad pozitivními výsledky

malých studií (3, 10) však doposud převažují výsledky negativní (4, 9, 19).

Profylaktická **hemofiltrace** před a po radiokontrastním výkonu významně snižuje riziko rozvoje CMIN, zejména u pacientů polymorbidních, s preexistující CHRI a u kardiaků ohrožených vznikem plicního edému (2, 15). Kromě odstranění kontrastní látky extrakorporální cestou zde hraje významnou roli i stabilizace cirkulace. Obecně známá rizika spojená s kanylací centrální žíly jsou u těchto polymorbidních nemocných vyvážena pozitivním efektem vyplývajícím z možnosti intenzivní monitorace stavu hydratace a kardiální kompenzace těchto nemocných.

Závěr

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie je závažným iatrogenním poškozením, vznikajícím na podkladě expozice kontrastní látky. Je spojena s podstatně zvýšenou morbiditou, prodloužením hospitalizace a zvýšením dlouhodobé mortality. Prevalence tohoto poškození v posledních letech stoupá se současně narůstajícím počtem diagnostických a intervenčních radiologických zákroků. Přestože přesné patofyziologické mechanismy odpovědné za vznik CMIN jsou komplexní a zatím ne úplně objasněné, zdá se, že hlavní roli v rozvoji renálního poškození hrají hemodynamické a cytotoxické mechanismy. Radiokontrastní vyšetření představuje vyšší riziko zejména u pacientů s přítomností dalších rizikových faktorů, jako je diabetes mellitus, preexistující renální onemocnění a hypertenze. Riziko vzniku se navíc výrazně zvyšuje u pacientů s rizikovou medikací. Na možnost vzniku CMIN je nutno myslet a předcházet jí také modifikací ovlivnitelných rizikových faktorů, např. eliminací rizikové medikace a zavedením preventivních opatření v indikovaných případech.

Práce vznikla za podpory grantu MŠMT
č. MSM0021622402

MUDr. Darja Krušová

II. interní klinika LF MU Brno
Pekeřská 53, 656 91 Brno
e-mail: darja.krusova@fnusa.cz

Literatura

1. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New England Journal of Medicine* 2003; 348 (6): 491–499.
2. Brendan J, Barrett MB, Parfey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354 (4): 379–386.
3. Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiologica* 2004; 52 (5): 419–432.
4. Gami AS, Garovic VD: Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (2): 211–219.
5. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172 (11): 1461–1471.
6. Harwood SM, Yaqoob MM, Allen DA. Caspase and calpain function in cell death: Bridging the gap between apoptosis and necrosis. *Annals of Clinical Biochemistry* 2005; 42: 415–431.
7. Chertow GM. Prevention of radiocontrast nephropathy: Back to basics. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291 (19): 2376–2377.
8. Idée JM, Lancelot E, Pines E, et al. Prophylaxis of iodinated contrast media-induced nephropathy: a pharmacological point of view. *Invest Radiol* 2004; 39 (3): 155–170.
9. Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. London: 2003; 13–26: 215–216.

10. Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, et al. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 (6): 395–405.
11. Katholi RE, Woods WT jr., Taylor GJ et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64–71.
12. Liang M, Knox FG. Production and functional roles of nitric oxide in the proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 2000; 278 (5): 47.
13. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk *Kidney Int* 2006; 69: S11–S15.
14. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial, *JAMA* 2004; 291 (19): 2328–2334.
15. Oudemans-van Straaten HM. Contrast nephropathy, pathophysiology and prevention. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (12): 1054–1065.
16. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention, *Circulation*, 2002; 105 (19): 2259–2264.
17. Schüick O, Tesaf V, Teplan V. *Klinická nefrologie*. 1. vyd., Medprint, 1995: 266.
18. Soma VR, Cavusoglu E, Vidhun R, et al. Contrast-associated nephropathy. *Heart Dis* 2002; 4 (6): 372–379.
19. Štípek S, et al. *Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a nemoci*. 1. vyd. Praha: Grada publishing 2000: 77–92.
20. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists: Guidelines for metformin hydrochloride and intravascular contrast, 2006; http://www.ranzcr.edu.au/collegegroups/reference/EBM/mhcm_guidelines.cfm.
21. Welch WJ, Tojo AB, Wilcox CS. Roles of NO and oxygen radicals in tubuloglomerular feedback in SHR. *Am J of Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F769–776.
22. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kid Int* 2003; 64: 128–139.