

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie

MUDr. Jan Svojanovský, doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc., prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (CIN) je iatrogenní poškození ledvin vznikající po podání kontrastní látky (KL). Výskyt tohoto postižení v posledních letech narůstá se zvyšujícím se počtem prováděných diagnostických a intervenčních radiologických zákroků. V patogenezi CIN se uplatňuje celá řada dějů poškozujících renální parenchym, jako intrarenální vazokonstrikce a ischemie dřeně, přímý tubulotoxický účinek KL, oxidační stres a apoptóza. Existuje řada faktorů, které zvyšují riziko rozvoje CIN, především preexistující renální poškození, diabetes mellitus, léky a druh a množství KL. Preventivní opatření rozvoje CIN zahrnují především zhodnocení renální funkce, důslednou hydrataci, vysazení rizikové medikace a minimalizaci množství KL. Zvažováno je rovněž preventivní podání acetylcysteinu nebo teofylinu.

Klíčová slova: kontrastní látkou indukovaná nefropatie, rizikové faktory, preventivní opatření.

Contrast – induced nephropathy

Contrast-induced nephropathy (CIN) is an iatrogenic renal impairment developing after administration of contrast medium (CM). The incidence of this condition has recently increased with the increasing use of diagnostic and interventional radiological procedures. The pathogenesis of CIN involves a wide range of processes affecting the renal parenchyma, such as intrarenal vasoconstriction and medullary ischemia, direct tubulotoxic effect of CM, oxidative stress and apoptosis. There are numerous factors that increase the risk of developing CIN, particularly preexisting renal damage, diabetes mellitus, medications and the type and amount of CM. Measures preventing the development of CIN primarily include renal function assessment, proper hydration, discontinuation of risk-related medication and minimizing the amount of CM. Also considered is preventive administration of acetylcysteine or theophylline.

Key words: nephropathy, contrast medium, risk factors, preventive measures.

Interní Med. 2011; 13(5): 205–208

Definice

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (contrast medium induced nephropathy – CIN) je stav, kdy dojde k náhlému zhoršení renální funkce v průběhu 24 až 48 hodin po podání kontrastní látky (KL). Zhoršení funkce je definováno buď absolutním zvýšením sérového kreatininu o více než 44,2 $\mu\text{mol/l}$, nebo jeho relativním zvýšením alespoň o 25 % oproti vstupní hodnotě (1). Zároveň musí být vyloučeny jiné možné příčiny vedoucí k akutnímu zhoršení renální funkce. Typická kulminace kreatininu nastupuje po 3–5 dnech a ke spontánní reparaci renální funkce k původním hodnotám dochází během 7–10 dní. Průběh CIN bývá ve většině případů asymptomatický a reverzibilní, často pod obrazem neoligoanurického selhání. Přesto byl jistý stupeň zbytkového postižení ledvin zjištěn až u 30 % osob postižených CIN. Vznik CIN vede rovněž k prodloužení hospitalizace, vzestupu léčebných nákladů a ke zvýšení jednorocní mortality. Poprvé byla CIN popsána v roce 1954 u pacienta s mnohočetným myelomem po IVU s podáním 20 ml Diodrastu.

Incidence

Incidenci CIN je obtížné určit, protože často zůstává vzhledem ke svému asymptomatickému průběhu nerozpoznána. Obecně lze říct, že vzrůstající incidence CIN je dána výrazným

nárůstem prováděných diagnostických a intervenčních radiologických vyšetření s kontrastní látkou v posledních desetiletích (např. nárůst CT vyšetření s KL až o 800 % v posledních dvaceti letech). CIN je v dnešní době třetí nejčastější příčina akutního selhání ledvin u hospitalizovaných pacientů a představuje 10 % všech příčin selhání ledvin vzniklých během hospitalizace (2). U běžné populace se vstupním kreatininem pod 135 $\mu\text{mol/l}$ se výskyt CIN udává kolem 0,6–2,3 %. U „rizikových nemocných“ již stoupá incidence na 20–38 % a u pacientů se vstupním kreatininem nad 440 $\mu\text{mol/l}$ až na 50 % (3).

Patofyziologie

V patogenezi CIN se uplatňuje celá řada dějů poškozujících renální parenchym, jako intrarenální vazokonstrikce a ischemie dřeně, přímý tubulotoxický účinek KL, oxidační stres a apoptóza (4). Hlavním místem poškození ledvinového parenchymu je zevní zóna dřeně, která je nejvíce náchylná k hypoxii. Po podání KL dochází nejprve ke krátkodobé (minuty trvající) vazodilataci následované protražovanou vazokonstrikcí na úrovni splachnického řečiště, což vede ke snížení krevního průtoku a dodávky kyslíku tubulárním buňkám. Vazokonstrikce způsobí i snížení perfuze glomerulů s následným poklesem glomerulární filtrace (GFR). Osmoticky aktivní KL rovněž působí jako osmotické diuretikum a vede

ke zvýšení diurézy, poklesu intravaskulárního objemu a tím k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Vlivem angiotenzinu II dochází ke kompenzatorní vazokonstrikci především na úrovni vasa efferens, což může dále snižovat průtok krve ve dření. Tubulární buňky ve snaze udržet krevní tlak urychleně resorbují vodu a sodík, což je energeticky značně náročný děj, který za stavu hypoperfuze a hypoxie vede k jejich poškození. Osmotická diuréza navíc aktivuje tzv. tubuloglomerulární zpětnou vazbu (TGF – tubuloglomerular feedback). Při tomto mechanismu klesá GFR v důsledku aferentní vazokonstrikce způsobené zvýšeným přísunem chloridových iontů do oblasti macula densa. TGF je významně ovlivněn adenzinem, který vzniká hydrolýzou ATP při zvýšeném přísunu chloridových iontů k buňkám macula densa. Efekt adenzinu v ledvinách závisí na aktivovaném receptoru. Aktivuje-li adenzin především vazokonstrikční receptory A1 v aferentní arteriole (hlavně u nemocných s renální dysfunkcí a objemovou deplecí), vede to k prohloubení ischemie ledvin. Další nepoměr mezi vazokonstrikčními (adenozin, endotelin) a vazodilatačními (NO, prostaglandiny) substancemi prohlubuje ischemie ledvin. Za tohoto stavu dochází ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů, které vznikají během intrarenálního katabolismu adenzinu na xantin. Tvorbu volných kyslíkových

radikálů také podporují další vlivy jako kyselé pH, volumová deplece a nižší hladina magnezia. Kyslíkové radikály mají jednak cytotoxický efekt a dále inaktivací lokálně tvořeného vazodilatačního NO způsobují aferentní vazokonstrikci a další snížení glomerulární filtrace. Přímé cytotoxické působení KL se vysvětluje rovněž aktivací apoptózy tubulárních buněk. Tento děj představuje určitou formu programované smrti buňky a vyžaduje aktivaci zakódovaného geneticky řízeného procesu, který vede k fragmentaci DNA, cytoplazmatické kondenzaci a ztrátě buňky. V pokusech bylo prokázáno, že po podání KL uvolnily tubulární buňky důležité proteiny plazmatické a mitochondriální membrány, včetně cytochromu C.

Rizikové faktory

U zdravého pacienta s normální renální funkcí je riziko vzniku CIN minimální. Existuje však celá řada rizikových faktorů (tabulka 1), které lze rozdělit na neovlivnitelné a ovlivnitelné.

Neovlivnitelné faktory

Preexistující renální poškození

Preexistující renální poškození patří mezi nejvýznamnější neovlivnitelné rizikové faktory. V mnoha studiích bylo prokázáno, že čím vyšší je vstupní kreatinin, tím je vyšší riziko rozvoje CIN. V některých pracích byla jako hraniční hodnota zjištěna plazmatická koncentrace kreatininu do 132 $\mu\text{mol/l}$, v jiných bylo zjištěno vyšší riziko rozvoje CIN při hodnotách kreatininu nad 176 $\mu\text{mol/l}$ (5). Nicméně vstupní hodnota kreatininu nemusí být dostatečně spolehlivá pro posouzení rizika rozvoje CIN, protože jeho plazmatická koncentrace závisí na věku, pohlaví a množství svalové hmoty. U starších pacientů tedy může být normální hodnota kreatininu již při mírném až středním poklesu ledvinné funkce. K přesnějšímu zhodnocení funkce ledvin je doporučován výpočet glomerulární filtrace (eGFR) dle Cockcrofta-Gaulta nebo vzorec Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Jako mezní hranice (cut-off value) pro identifikaci pacienta s vysokým rizikem rozvoje CIN byla na základě

výsledků několika studií stanovena hodnota eGFR nižší než 60 ml/min. (6).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus se známkami diabetické nefropatie představuje další významný rizikový faktor rozvoje CIN. Naopak diabetici se zachovalou funkcí ledvin a bez dalších rizikových faktorů mají riziko rozvoje CIN srovnatelné jako nediabetici.

Věk

Dalším jednoznačným rizikovým faktorem je věk na 75 let, ale zvýšené opatrnosti je třeba již u pacientů starších 70 let. Příčiny jsou multifaktoriální a zahrnují především pokles renálních funkcí spojený s věkem (snížení glomerulární filtrace, tubulární sekrece a koncentrační schopnosti ledvin). Roli může rovněž hrát i renovaskulární postižení.

Městnavé srdeční selhání

Známky srdečního selhávání (NYHA III-IV) či stavy spojené s nízkým srdečním výdejem jsou významným rizikovým faktorem vzniku CIN.

Transplantovaná ledvina

Pacienti s transplantovanou ledvinou mají vyšší riziko vzniku CIN z důvodů vyšší prevalence diabetu, ledvinné nedostatečnosti a užívání nefrotoxických léků, např. cyklosporinu A a neurotoxických antibiotik. Dalším rizikovým faktorem vzniku CIN je chybění autoregulačních mechanismů u denervovaného štěpu.

Ovlivnitelné faktory

Typ a množství kontrastní látky (KL)

KL jsou ve vodě rozpustné sloučeniny, jejichž základem jsou monomery nebo dimery trijodbenzenových jader s různým počtem atomů jódu. Celý vývoj KL byl zaměřen na postupnou minimalizaci nežádoucích účinků. Nejzákladnější význam z hlediska nefrotoxicity mělo snižování osmolality KL. První generací KL vytvořenou v 50. letech byly vysokoosmolární ionické monomery s osmolalitou 5 až 7krát vyšší než plazma

(1500–1800 mOsm/kg, např. diatrizoát, ioxithalamát). V 70. letech vznikly tzn. nízkoosmolární neionické KL (500–1000 mOsm/kg, např. iohexol, iopamidol, iobitridol), jejich osmolalita byla stále 2 až 3krát vyšší než plazmy. Za nejbezpečnější se považují KL izoosmolární s krevní plazmou (280–290 mOsm/kg, např. iodoxanol, iotrolan) vyvinuté v 80. a 90. letech. Obecně lze říci, že se snižující se osmolalitou KL je nižší riziko rozvoje CIN. V metaanalýzách bylo prokázáno, že nízkoosmolární KL redukuje riziko vzniku CIN pouze u pacientů s preexistujícím onemocněním ledvin. Při normální ledvinné funkci nebyl nalezen rozdíl mezi vysokoosmolární a nízkoosmolární KL. U vysoce rizikových pacientů (S-kreatinin 133–356 $\mu\text{mol/l}$) byl prokázán nižší výskyt CIN v případech použití izoosmolárních KL oproti nízkoosmolárním KL.

Riziko rozvoje CIN závisí rovněž na množství podané KL. Tato korelace je zřejmá a bylo prokázáno, že každé zvýšení objemu KL o 100 ml u rizikových pacientů vede ke zvýšení rizika CIN až o 30%. Obecně se za bezpečnou dávku považuje množství KL do 70 ml. V běžné praxi se však dávky KL pohybují průměrně kolem 120 ml a např. při perkutánních koronárních intervencích bývá aplikováno 200–300 ml KL. Na druhou stranu ale i nízké objemy KL (cca 30 ml) mohou vést u vysoce rizikových pacientů ke vzniku CIN.

Nefrotoxické léky

Léky ovlivňující renální hemodynamiku (ACEI, blokátory AII, nesteroidní antiflogistika, diuretika) a další nefrotoxické léky (aminoglykosidy, některá antimykotika, kalcineurinová imunosupresiva, lithium, bisfosfonáty) mohou zvyšovat riziko rozvoje CIN. Metformin může být při akutním zhoršení renální funkce v organismu akumulován a vést ke vzniku laktátové acidózy.

Onemocnění se zvýšenou viskozitou krve nebo zatěžující ledvinné tubuly

Onemocnění, která jsou spojena se zvýšením viskozity krve (např. polyglobulie či vysoká hladina paraproteinu u mnohočetného myelomu a jeho interakce s KL v tubulech) nebo zvýšeně zatěžují tubulární aparát ledvin (nefrotický syndrom či jaterní cirhoza), zvyšují riziko CIN.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice CIN je třeba promýšlet na rozvoj akutní toxoalergické tubulointersticiální nefritidy, která může být vyvolána jakýmkoliv léky, nejčastěji nesteroidními an-

Tabulka 1. Rizikové faktory vzniku CIN

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
■ preexistující renální poškození ■ diabetes mellitus se známkami nefropatie ■ věk a pohlaví ■ transplantovaná ledvina ■ známky srdečního selhávání	■ typ a množství kontrastní látky ■ dehydratace, hypotenze ■ nedostatečně kontrolovaná hypertenze ■ hypoxie a anémie ■ nefrotoxické léky ■ metabolické odchylky (↓Na, ↓K, ↓albumin, hyperproteinemie)

tiflogistiky, antibiotiky nebo diuretiky. Častou komplikací intervenčních výkonů, zejména u pacientů s generalizovanou aterosklerózou, je ateroembolizace do renálního řečiště s dalšími možnými projevy embolizace cholesterolových krystalů do drobných cév kůže končetin a trupu (livedo reticularis). Ke zhoršení funkce ledvin zde však dochází s delší časovou prodlevou a poškození je často nevratné.

Preventivní opatření a léčba

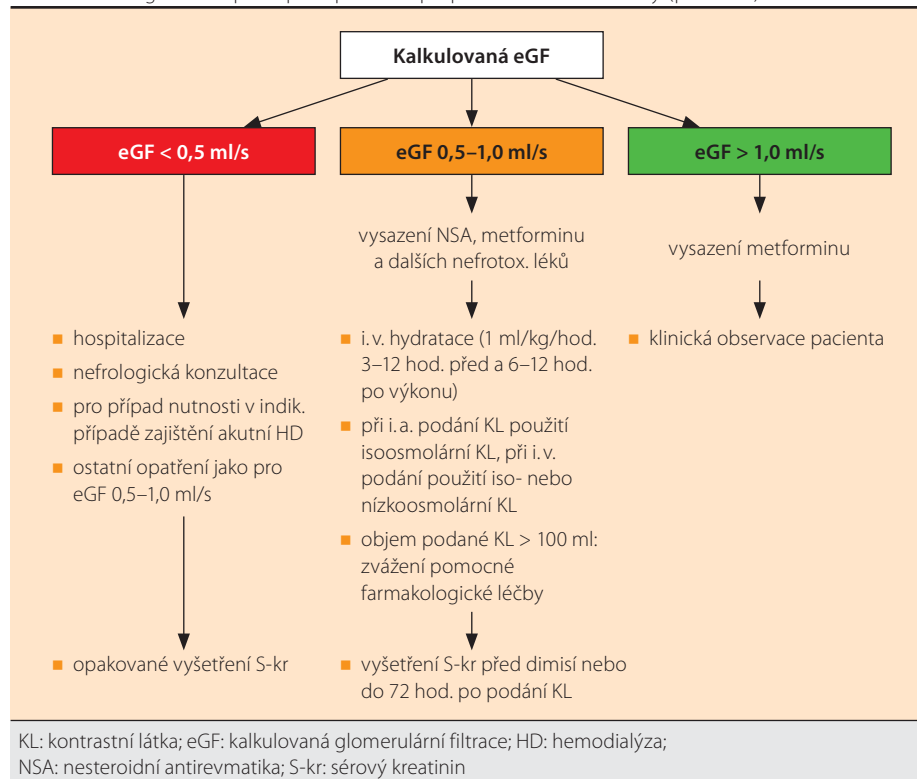
Periprocedurální hydratace

Hydratace představuje nejdůležitější preventivní opatření rozvoje CIN. Rozhodující je podání tekutin před, v průběhu a po kontrastním vyšetření. Zvýšení cirkulujícího objemu snižuje aktivitu RAAS, dojde ke zředění KL se snížením tubulární hyperosmolality a osmotické diurézy. V současné době je doporučována parenterální dlouhodobá hydratace v průběhu 24 hodin, která se zahájí 12 hodin před vyšetřením nebo ráno v den vyšetření, s rychlostí 1 ml/kg tělesné hmotnosti za hodinu (7). Tento způsob hydratace má vyšší renoprotektivní účinek než perorální přívod tekutin nebo parenterálně podaný bolus před vyšetřením. Ve většině studií hodnotících účinek hydratace na incidenci CIN byl používán fyziologický roztok. Alternativou může být využití izotonického roztoku bikarbonátu sodného, který je schopen alkalizovat tubulární tekutinu a tím eliminovat produkci volných kyslíkových radikálů spoluzodpovědných za rozvoj CIN.

Periprocedurální vysazení potenciálně nefrotoxicke medikace

Před plánovaným vyšetřením s KL by měla být vysazena chronická medikace s potenciálním nefrotoxicke účinkem. **NSA a aminoglykosidy** mají být vysazeny alespoň 24 hodin před a po intervenci. Kumulace **metforminu** při zhoršené renální funkci může vyvolat laktátovou acidózu. Vzhledem k jeho krátkému plazmatickému poločasu (1,4–4,9 hodin) může být metformin bezpečně podáván do večerních hodin před vyšetřením. V dalším podávání metforminu je doporučováno pokračovat, až je zřejmé, že k rozvoji CIN nedošlo. **Antihypertenziva** se nedoporučuje vysazovat, protože profylaktická hydratační schémata mohou zvýšit krevní tlak. Nicméně u nespoluupracujících nemocných je nutná opatrnost. Náhlé důsledné podávání antihypertenziv (doposud nepravidelně používaných) může vyvolat hypotenzi, což může zhoršit CIN. Názory na vysazení **ACEI a blokátorů AII** se různí. Některé studie zaznamenaly, že podávání

Obrázek 1. Algoritmus postupu u pacienta při podání kontrastní látky (podle 12)



ACEI je rizikovým faktorem pro CIN, v dalších studiích byl ACEI podáván k inhibici RAAS a tím prevenci vzniku CIN. V současné době se jeví jako nejvýhodnější jejich ponechání v medikaci i v době kontrastního vyšetření. **Diuretika** vedou k objemové depleci a zvyšují tak riziko CIN. Měla by být vysazena 24 hodin před výkonem a znovu nasazena 24 hodin po výkonu (8).

Farmaka

Proběhlo mnoho studií s velkým počtem farmak, která měla za cíl ovlivnit vznik CIN. Studie s manitolem, furosemidem, atriálním natriuretickým peptidem, dopaminem, blokátory kalciových kanálů, L-argininem, neselektivním antagonistou endotelinového receptoru a selektivním dopaminergním agonistou fenoldopamem neprokázaly prospěšný vliv těchto látek. Rozporuplné závěry přinesly studie s podáváním **acetylcysteinu** v prevenci CIN. Jeho přesný mechanismus protektivního účinku není znám, nejspíše se uplatňuje jeho antioxidační a vazodilatační efekt (indukuje expresi endotelálního NO). Ani metaanalýzy studií o profylaktickém podávání acetylcysteinu nebyly jednoznačné (9). Nicméně acetylcystein v dávkování per os 600 mg dvakrát denně den před a v den vyšetření představuje v současné době nejčastěji používané farmakum v prevenci CIN. Další zkoumanou látkou je teofylin. Jeho protektivní účinek je dán inhibicí fosfodiesterázy a následně inhibicí vazokonstrikce. Dochází rovněž k blokádě adeno-

zinových A1-receptorů a přes cAMP k prevenci apoptotického poškození renálních buněk, které vzniká po podání KL. Profylaktické podání infuze s 200 mg teofylinu 30 minut před vyšetřením bylo u pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče hodnoceno v prevenci CIN dokonce jako efektivnější než podání acetylcysteinu.

Léčba mimotělními očišťovacími metodami

Hlavním důvodem pro profylaktické použití mimotělních očišťovacích metod po podání KL je předpoklad, že rychlé a účinné odstranění KL z organismu zabrání rozvoji CIN. Přesto provedení hemodialýzy po podání KL u pacientů s preexistujícím poškozením ledvin nevedlo ke snížení incidence CIN (10). Pravděpodobnou příčinou je rychlý rozvoj hypoperfuze ledvin do cca 20 minut po podání KL, avšak průměrná doba do zahájení hemodialýzy byla ve výše uvedených studiích 60 až 120 minut. Další studie se zabývaly použitím profylaktické hemofiltrace u pacientů s vysokým rizikem rozvoje CIN podstupující koronární angiografii. Jako nejefektivnější postup se ukázala metoda kombinující preprocedurální (4–6 hod.) a postprocedurální (18–24 hod.) hemofiltraci (11). U těchto rizikových pacientů hraje významnou roli kromě odstranění KL i zlepšení hemodynamické stability a preventivně rovněž může působit antikoagulační léčba. Odůvodněnost profylaktické hemofiltrace je však stále předmětem diskuze, neboť je třeba zohlednit a i další faktory jako riziko kanylace

centrální žíly, obtížnou dostupnost a finanční náročnost.

Závěr – praktická doporučení

1. Racionálně indikovat a provádět výkony s podáním KL.
2. Zhodnotit renální funkci a další potenciální rizikové faktory před podáním KL.
3. **Adekvátně a včasné hydratovat** (fyziologický roztok 1,0 ml/kg i.v. 3–12 hod. před a 6–12 hod. po podání KL) – **nejdůležitější preventivní opatření vzniku CIN**.
4. Vysadit všechny nefrotoxické léky alespoň 24 hod. předem (metformin podat naposledy večer před vyšetřením).
5. Používat nízko- nebo izosmolární KL v co nejmenším objemu.
6. U „rizikových pacientů“ podat acetylcystein 600 mg p.o. 2x denně den před a v den vyšetření (v případě akutní intervence je alternativou podání teofylinu 200 mg i.v. 30 min. předem).

7. Hemodialýza účinně odstraní KL z organismu, ale nevede ke snížení rizika rozvoje CIN. Pre- a postprocedurální hemofiltrace může být prospěšná u pacientů s těžkou kardiální a renální dysfunkcí.

Literatura

1. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. Am J Roentgenol 2003; 181: 1463–1471.
2. Katzberg RW, Halley C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. Kidney Int 2006; 69 (Suppl 100): S3–S7.
3. Brendan J, Barrett MB, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 2006; 354: 379–386.
4. Krusová D, Ševela K. Kontrastní látkou indukovaná nefropatie. Vnitř Lék 2006; 9:805–811.
5. Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, et al. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 395–405.
6. Bartolomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary interventions and a method for risk stratification. Am J Cardiol 2004; 93: 1515–1519.
7. van Praet JT, de Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007; 16: 336–347.

8. Rychlík I, Nehézová K, Ryšavá R. Nefrotoxita kontrastních látek. Pokroky v oboru nefrologie 2008; 1:53–63.

9. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. J Am Soc Nephrol 2004; 15:761–767.

10. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol 2003; 60: 176–182.

11. 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.

12. McCoullough PA, Stacul F, Davison CI, et al. Overview. Am J Cardiol 2006; 98: 2–4.

Článek přijat redakcí: 11. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2011

MUDr. Jan Svojanovský

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Pekařská 53, 656 91 Brno

jan.svojanovsky@fnusa.cz