

Prevence nefropatie indukované kontrastními látkami u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Nefrologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou je častou příčinou akutního renálního selhání u hospitalizovaných pacientů. U pacientů s chronickou renální insuficiencí je incidence této nefropatie až 30 %. Jednoznačně nejdůležitějším preventivním opatřením rozvoje kontrastní nefropatie je adekvátní hydratace pacientů, racionální provádění intervenčních výkonů a použití izoosmolárních, neionických kontrastních látek. V posledních letech je často diskutováno preventivní podávání některých preparátů, především acetylcysteinu. V nedávné době se zjistilo, že i magnetická rezonance s použitím gadolinia je spojena s rizikem akutního renálního selhání u pacientů s renální insuficiencí. Pacienti s renální insuficiencí jsou navíc ohroženi tzv. nefrogenní systémovou fibrózou, při které může dojít až k selhání různých orgánů.

Klíčová slova: kontrastní látka, nefropatie, hydratace, acetylcystein, bikarbonát.

Prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency

Renal toxicity of iodinated radiocontrast media is a major cause of acute renal failure in hospitalised patients. The incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency is about 30 %. The most optimal preventive strategy is adequate hydration, rational indication of invasive procedures and the use of iso-osmolar, non-ionic contrast-media. N-acetylcystein is often discussed as a preventive drug in recent years. It was found recently, that gadolinium-enhanced magnetic resonance can lead to acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency. Moreover, gadolinium is associated with a severe, life-threatening nephrogenic systemic fibrosis in patients with renal insufficiency.

Key words: contrast media, nephropathy, hydration, acetylcystein, bicarbonate.

Interní Med. 2009; 11(7 a 8): 324–326

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou (CIN–contrast-induced nephropathy) je nyní třetí nejčastější příčinou akutního renálního selhání ledvin u hospitalizovaných nemocných. CIN je definována jako akutní zhoršení renální funkce se zvýšením kreatininu o více jak 44 $\mu\text{mol/l}$ nebo relativním zvýšením kreatininu minimálně o 25 % oproti vstupní hodnotě. K tomuto zhoršení renálních parametrů dochází během 48–72 hodin po podání kontrastní látky a může přetrvávat 3–5 dnů.

Incidence CIN v posledních letech stoupá, protože diagnostická a intervenční radiologická vyšetření s kontrastní látkou jsou indikována stále častěji. Výskyt CIN u rizikových nemocných, kterými pacienti s chronickou renální insuficiencí (CHRI) nepochybně jsou, se udává mezi 20–38 %. U běžné populace se udává výskyt CIN 0,6–2,3 %. U pacientů s kreatininem nad 440 $\mu\text{mol/l}$ je popsán výskyt CIN až u 50 % (1). Výrazně vyšší riziko existuje u pacientů s CHRI 3. stadia (glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s) a u vyšších stadií CHRI. Akutní renální selhání je u pacientů s CHRI jednoznačně spojeno s vyšší mortalitou (2). V patogenezi CIN se uplatňuje

celá řada faktorů jako intrarenální vazokonstrikce s ischemií dřeně, přímý neurotoxický účinek kontrastní látky, oxidační stres a apoptóza.

Rizikové faktory CIN

Je udávána řada rizikových faktorů CIN. Některé jsou prakticky neovlivnitelné, jiné lze určitými především preventivními opatřeními ovlivnit. Mezi neovlivnitelné faktory rozvoje CIN patří CHRI, diabetes mellitus, kardiální insuficience, věk nad 75 let. Vyšší riziko CIN je přítomno u pacientů s transplantovanou ledvinou, kde u denervovaného štěpu chybí autoregulační mechanismy. Dalšími rizikovými faktory ze strany pacienta je přítomnost paraproteinu u pacientů s myelomem, kdy paraprotein zvyšuje viskozitu krve a v tubulech ledvin interaguje s kontrastní látkou, dále přítomnost polyglobulie, nefrotický syndrom či jaterní cirhóza. Mezi ovlivnitelné faktory patří typ a množství kontrastní látky, dehydratace, hypotenze, hypoxie a anémie, hypalbuminémie, hyponatrémie, hypokalémie. Zvláště rizikové jsou pacienti diabetici, s renální insuficiencí a zároveň s nefrotickým syndromem, kdy je přítomna v podstatě intravaskulární dehydratace.

Kontrastní látky se dělí dle osmolarity na vysokoosmolární, nízkoosmolární a izoosmolární a dle schopnosti ionizace na ionizující a neionizující. Jako nejbezpečnější kontrastní látky se udávají látky izoosmolární s krevní plazmou, které jsou neionické (př. Iodixinal). Tyto izoosmolární, neionické kontrastní látky by měly být používány u pacientů s CHRI. Za bezpečné množství se považuje 70 ml a méně kontrastní látky.

Dalším rizikovým faktorem je užívání nefrotoxických léků, které zatěžují tubuly. Nejčastěji jsou uváděna diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), aminoglykosidy, glykopeptidy a nesteroidní antiflogistika. Nesteroidní antiflogistika by měla být vysazena 24 h před vyšetřením a znovu nasazena 24 h po výkonu. Profylaktická forsírovaná diuréza kličkovými diuretiky a manitolem jednoznačně zvyšuje riziko CIN. Při podávání diuretik samozřejmě záleží na oběhové kompenzaci pacientů. Většinou se doporučuje vysadit diuretika 24 h před výkonem a znovu je nasadit 24 h po vyšetření. V některých studiích bylo podávání ACEI rizikovým faktorem rozvoje CIN, naopak v jiných studiích je zmiňován jejich renopro-

tektivní efekt u pacientů s CHRI. V současnosti se většinou podávají s chronickou medikací a nevysazují se během vyšetření s kontrastní látkou. V den vyšetření se nedoporučuje podání metforminu. Retence metforminu při akutním renálním selhání může vést k těžké laktátové acidóze.

Průběh CIN je často asymptomatický. Většinou jde o neoligurické a reverzibilní selhání ledvin. Během 5–7 dnů většinou dochází ke spontánní reparaci renálních parametrů. Až u 30 % pacientů s CIN přetrvává určitý stupeň zbytkového poškození ledvin. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit ateroembolizace do periferního renálního řečiště, které jsou u pacientů s povšechnou aterosklerózou po podání kontrastní látky také časté. K poškození ledvin u ateroembolizace dochází s delší časovou prodlevou, často je ireverzibilní, v moči bývá erytrocyturie a leukocyturie (resp. eosinofilurie). Na kůži může být livedo retikularis, v krevním obraze eosinofilie a z imunologických parametrů dochází k hypokomplementémii (nižší C3 složka komplementu).

Preventivní opatření rozvoje CIN

Obecná doporučení preventivních opatření rozvoje CIN u pacientů s CHRI jsou shrnuta v tabulce 1.

Hydratace

Nejdůležitějším preventivním opatřením rozvoje CIN je dostatečná hydratace pacienta před, v průběhu a po kontrastním vyšetření. Všichni pacienti by měli vypít 500 ml tekutin před vyšetřením a 2500 ml tekutin v průběhu 24 h po vyšetření. Pokud je nutno ponechat pacienty nalačno nebo nejsou perorálního příjmu tekutin schopni, tak se zahájí podávání 0,9 % fyziologického roztoku 4 h před vyšetřením a pokračuje se v infuzích 24 h po vyšetření rychlostí 1 ml/kg/h. U dehydratovaných pacientů by mělo být provedeno kontrastní vyšetření až po úpravě

hydratace. U pacientů s kardiální insuficiencí je lépe provádět pomalou, delší hydrataci, nejlépe začít s hydratací 12 h před vyšetřením, pokud je vyšetření plánované. U dialyzovaných pacientů již nehrozí CIN, následně po vyšetření do 12–24 h se provádí dialýza.

Hydratace s placebem byla porovnávána pouze v jediné studii (3). Randomizovaná studie hodnotící vliv hydratace a forsírované diurézy na rozvoj CIN byla publikována Salomonem et al. v roce 1994 (4). Výskyt CIN byl nižší než u dřívějších protokolů bez zvláštní hydratace. U pacientů s CHRI nebyla nalezena žádná výhoda v podávání 0,45 % roztoku soli (5). Různě prováděné hydratační protokoly v jednotlivých studiích neumožňují přímé porovnání v rámci metaanalýz. Holandskými autory byl zjišťován vliv různých hydratačních protokolů na změnu extracelulárního volumu. Například 1000 ml izotonické soli zvýší extracelulární volum o 1 litr, zatímco perorální příjem 1000 ml vody zvýší extracelulární objem jen o 0,33 litrů. Nejnižší výskyt CIN je samozřejmě u hydratačních režimů, které nejefektivněji zvýší extracelulární volum (6).

Bikarbonát sodný

Dalším často diskutovaným preventivním opatřením je podání bikarbonátu sodného. Předpokládá se, že alkalizace tubulární tekutiny eliminuje produkci volných kyslíkových radikálů, které jsou považovány za mediátory CIN. Velká retrospektivní studie ukázala vyšší výskyt CIN při podání bikarbonátu (7). Retrospektivní studie je však nutno hodnotit opatrně. První centrická studie Merten et al., která se zabývala výhodami podávání bikarbonátu, byla provedena v r. 2004 (4). Infuze 154 mEq/l bikarbonátu byla zahájena 1 h před vyšetřením rychlostí 3 ml/kg/h a následně 6 h po kontrastním vyšetření rychlostí 1 ml/kg/h. V této studii i přes metodologické problémy vypadalo podání bikarbonátu pro pacienty výhodně. Nižší výskyt CIN při podání

bikarbonátu ve srovnání se standardní hydratací popsal i Briguori et al. (8). Poslední metaanalýza 12 studií byla publikována v letošním roce (9). Hydratace s bikarbonátem byla spojena s nižší incidencí CIN ve srovnání s hydratací bez podání bikarbonátu. Nutnost dialýzy a nemocniční mortalita se nelišily. Pokud se tedy jedná o rizikové pacienty stran CIN a provádí se urgentní vyšetření s kontrastní látkou, je podání bikarbonátu doporučováno.

Farmaka

Bylo provedeno několik randomizovaných studií s farmaky, která zasahují do předpokládaných patogenetických mechanismů rozvoje CIN. Studie s manitolem, furosemidem, dopaminem, blokátory kalciových kanálů, L-argininem, blokátory endotelinového receptoru neprokázaly ochranné působení těchto farmak. Recentně byla publikována japonská randomizovaná prospektivní studie s použitím atriálního natriuretického peptidu, která prokázala ochranný vliv ANP podaného 4–6 h před koronarografií u pacientů s CHRI (10).

Acetylcystein

Nejčastěji diskutovaným preventivním farmakem před kontrastním vyšetřením je acetylcystein. V prevenci CIN se předpokládá jeho antioxidační a vazodilatační efekt. Acetylcystein má však nízkou biologickou dostupnost, která je i značně individuální (3–20 %). Tepel a spol. jako první ukázali ochranný vliv acetylcysteinu v dávce 600 mg večer před vyšetřením a ráno před vyšetřením (11). Od té doby byla publikována řada studií s acetylcysteinem s různými výsledky. Recentní metaanalýza 30 studií došla k závěru, že podání acetylcysteinu s hydratací má větší renoprotektivní efekt než samotná hydratace (12). Podání acetylcysteinu (doba, intravenózní nebo perorální způsob podání) a současné protokoly hydratace se však v jednotlivých studiích lišily. Další rozsáhlé randomizované studie s acetylcysteinem za standardních podmínek proto budou nutné, aby byl pozitivní vliv acetylcysteinu na prevenci CIN jednoznačně prokázán. Vzhledem k nízké ceně a bezpečnosti acetylcysteinu se doporučuje podání 1200 mg acetylcysteinu perorálně den před vyšetřením a v den vyšetření. Při akutních vyšetřeních se první dávka může podat intravenózně.

Teofylin

Studie s teofylinem jsou také rozporuplné. Profylaktické podání 200 mg teofylinu 30 minut před kontrastním vyšetřením u 150 hydratova-

Tabulka 1. Obecná doporučení preventivních opatření rozvoje CIN u pacientů s CHRI

Glomerulární filtrace	Preventivní opatření	Sledování
> 1 ml/s	kontrola hydratace – většinou p.o. (500 ml před vyšetřením, 2500 ml po vyšetření)	klinická observace pacienta
0,5–1 ml/s	i.v. hydratace (1 ml/kg/h – 4 h před vyšetřením a následně 12–24 h po vyšetření) použití izoosmolární, neionické kontrastní látky zvážit podání acetylcysteinu	vyšetřit sérový kreatinin před dimisí, do 72 h po vyšetření
< 0,5 ml/s	nefrologické konzilium i.v. hydratace, izoosmolární neionická kontrastní látka, acetylcystein v případě nutnosti zajištění hemodialýzy	opakované vyšetření sérového kreatininu

ných pacientů na JIPu bylo hodnoceno jako efektivnější než podání acetylcysteinu.

Kyselina askorbová

Vysoké dávky kyseliny askorbové minimálně redukuje riziko CIN u pacientů s CHRI. Při porovnání podání acetylcysteinu a kyseliny askorbové před kontrastním vyšetřením se zdálo výhodnější podání acetylcysteinu.

Trimetazidin

Tento preparát snižuje poškození při ischemické perfuzi ledvin. V menší studii s pacienty s CHRI pomohl snížit rozvoj CIN.

Mimotělní metody náhrady funkce ledvin

Hemodialýza sice vede k rychlému odstranění kontrastní látky z cirkulace, přesto profylaktická hemodialýza u pacientů s preexistujícím renálním poškozením vedla spíše k poklesu renálních funkcí a nutnosti dalších dialýz. U vysoce rizikových pacientů po koronární angiografii byl prokázán pozitivní vliv preventivní hemofiltrace před a po vyšetření. K běžnému použití této metody ale určitě nedojde pro její vysokou cenu, obtížnou dostupnost a rizika invazivního výkonu.

Magnetická rezonance a chronická renální insuficience

Použití magnetické rezonance s kontrastní látkou na bázi gadolinia vypadalo dlouhou dobu jako bezpečná alternativa pro vyšetřování nemocných s CHRI 3. stadia (GF méně než 1 ml/s) a vyššího stadia CHRI. V posledních dvou letech se však zjistilo, že i gadolinium je spojeno s rizikem akutního renálního selhání u pacientů s CHRI.

Výskyt akutního renálního selhání po gadolinu se udává u rizikových pacientů 3,5–12 % (13). Vlastní gadolinium je těžký kov, velmi toxický, který způsobuje jaterní nekrózu. Jako kontrastní látky se používají cheláty gadolinia, část volného gadolinia se ale uvolní. Pacienti s CHRI jsou ohroženi navíc tzv. nefrogenní systémovou fibrózou (NSF), při které dochází k ukládání pojivové tkáně v pokožce (především dolních končetin) nebo vnitřních orgánech, což může vést k poškození až selhání jejich funkce. Prvně byla tato komplikace popsána v roce 2000 u dialyzovaných pacientů. K rozvoji fibrózy dochází nejčastěji za 2–4 týdny po podání gadolinia. Byly popsány i případy rozvoje NSF až po roce. Tato komplikace může vést až k úmrtí pacienta. Dalším rizikovým faktorem je i dávka použité kontrastní látky s gadolнием. Větší riziko NSF bylo popsáno u pacientů, kteří obdrželi dávku vyšší než 0,1 mmol/kg. Dále riziko závisí i na chemické struktuře kontrastní látky. Použití lineárních chelátů s gadolнием je spojeno s vyšším rizikem NSF. Nižší riziko NSF bylo popsáno při použití makrocyclických chelátů s gadolнием (př. Gadoteriol). U dialyzovaných pacientů se doporučuje provést první dialýzu do 3 hodin po podání gadolinia a zopakovat dialýzu za 24 h po podání této látky.

Závěry

Pacienti s CHRI představují rizikové pacienty při vyšetření kontrastní látkou. Jednoznačně nejdůležitějším preventivním opatřením rozvoje CIN je adekvátní hydratace pacientů, racionální provádění intervenčních výkonů a použití izoosmolárních, neionických kontrastních látek. Pozitivní působení různých preventivních farmakologických režimů není zatím jednoznačně prokázáno.

Literatura

1. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379–386.
2. McCullough PA, Wolyn R, Rocher L, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
3. 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: 29–34.
4. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
5. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
6. Dam M, Wetzels J. Toxicity of contrast media: an update. *Eur J Med* 2008; 66: 416–421.
7. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 10–18.
8. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D. Renal insufficiency following contrast media administration trial. A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211–1217.
9. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 617–627.
10. Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, et al. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1040–1046.
11. 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.
12. Kelly AM, Dwarmena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284–294.
13. Ergun I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697–700.

MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Nefrologická klinika VFN a 1. LF UK

U Nemocnice 2, Praha 2

jreiterova@seznam.cz