

POŠKOZENÍ LEDVIN KONTRASTNÍ LÁTKOU

MUDr. Lukáš Svoboda

Nefrologické pracoviště Nemocnice Na Homolce, Praha

Poškození ledvin jodovou kontrastní látkou je nejvýznamnějším a nejčastějším nežádoucím účinkem kontrastních látek. Riziko poškození se významně zvyšuje u rizikových nemocných, zejména u pacientů s preexistujícím snížením ledvinových funkcí. Závisí ovšem také na objemu, cestě podání a chemické struktuře látky. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku CIN podstupujících vyšetření kontrastní látkou, představují vysokoosmolární látky vyšší riziko vzniku CIN než nízkoosmolární látky. Současné poznatky u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku CIN naznačují, že u intraarteriálního podání představují nejnižší riziko neionické isoosmolární kontrastní látky. K prevenci poškození je nutná dostatečná prehydratace pacienta kombinovaným zvýšeným perorálním příjmem tekutin a doplňující infuzní terapií ideálně 6–24 hodin před vyšetřením a 6–24 hodin po aplikaci látky. Použití N-acetylcysteinu ve vyšší dávce se zdá být přínosné, ale chybí široké zhodnocení. Odstranění kontrastní látky mimotělními eliminačními metodikami má úzká kritéria, preferována je hemofiltrace. Diskutovány jsou 3 recentní metodické návody k prevenci vzniku kontrastní nefropatie.

Klíčová slova: kontrastní látka, akutní ledvinné poškození, kontrastní nefropatie, hydratace, N-acetylcystein, hemodialýza.

Med. Pro Praxi 2007; 4 (10): 410–415

Podání jodové kontrastní látky (JKL) při rentgenologickém vyšetření je využíváno stále častěji. Na světě se spotřebuje asi 13 milionů litrů podaných jódových kontrastních látek ročně, což je největší objemové množství ze všech intravaskulárně podávaných farmaceutik. Podání JKL je však spojeno s řadou nežádoucích účinků a z nich nejčastěji s postkontrastním poškozením ledvin, kontrastní nefropatií. Navev v anglosaské literatuře je výstižnější, používá se „contrast – induced nephropathy“ (CIN). Dle mezinárodní klasifikace nemocí používáme pro CIN kód T 88.8 – jiné neurčené komplikace zdravotní péče a nebo T 50.8. – otrava diagnostickými prostředky event. N 14.5 – toxická nefropatie jinde nezařazená.

Epidemiologie

CIN je třetí nejčastější příčinou vedoucí k selhání ledvin během hospitalizace a není to komplikace nezávažná (14). U běžné populace se objevuje ve 2–7 % po intraarteriálním podání JKL, ale u rizikové populace až v 14,5 – 55 %. Při řádné přípravě je výskyt této komplikace redukován u zdravých jedinců na 0,6–2,2 % a u populace velmi rizikových osob asi na 20 %. Náhradu funkce ledvin si stav vyžádal v 0,3–0,7 % případů, což nic nevypovídá o osudu pacientů. U hospitalizovaných dosahuje mortalita CIN 20 %, pokud se objeví po koronarografii až 35 %. Pacienti, u nichž se CIN objeví, mají vyšší jednorocní mortalitu a horší dlouhodobou prognózu oproti vyšetřeným pacientům bez rozvi-

nuté CIN (25). Přitom CIN je jako příčina poruchy funkce ledvin alespoň zčásti odstranitelná a navíc se jedná o poškození iatrogenní, tedy z právního pohledu s vyšším „právním rizikem“. Praxe informovaného souhlasu s poučením o rizicích podání JKL je nezbytná.

Definice CIN a diferenciální diagnóza

Pokud po aplikaci JKL vznikne do 48–72 hodin funkční poškození ledvin s absolutním zvýšením sérového kreatininu o více než 44,2 $\mu\text{mol/l}$ nebo zvýšením o 25 % oproti základním hodnotám a není přítomný jiný důvod, jedná se vysoce pravděpodobně o CIN (31). Definice není přijímána jednomyslně, v různých studiích jsou kritéria různá a porovnání jejich výsledků je proto nesnadné. Dalším problémem pro interpretaci a porovnávání výsledků studií je skutečnost, že zvýšená hladina sérového kreatininu je stanovována v mnohých studiích nikoliv k určitému okamžiku, ale v širokém časovém rozmezí několika dní. Také vyloučení jiné příčiny selhává, nejčastěji by se mělo uvažovat o embolizaci cholesterolu při manipulaci v aortě nad odstupem renálních cév (typicky při koronarografii), které přichází poměrně často a pro velmi nespecifickou symptomatologii bývá diagnostikováno sporadicky.

Poškození ledvin při embolizaci je na rozdíl od CIN nevratné. Podezření vzbudí bolesti v bedrech, livo reticularis na zádech a stehnech, obraz periferní embolizace (dolní končetiny) a při větším

rozsahu nekrózy subferilie. Nepravidelně bývá přítomen patologický močový nález (erytrocyturie, leukocyturie s eosinofilií), v krevním obraze leukocytóza s eosinofilií, při sonografickém či jiném zobrazovacím vyšetření může být zastižen výpadek perfuze a s časovým odstupem obraz infarktu ledviny. Biochemické nálezy jsou změněny málo, kromě vzestupu dusíkatých katabolitů bývá patrný i vzestup sérové LDH (laktátdehydrogenázy) a CRP (C reaktivního proteinu). Nejčastěji se jedná o osoby ve vyšším věku, s kumulací rizikových faktorů aterosklerózy, pokročilou aterosklerózou aorty a četnými periferními obliteracemi tepen a nástupem příznaků záhy po intraaortální manipulaci (katetrizace, operace na aortě).

Klasifikace funkčního poškození ledvin

Dle navrženého postupu je potřeba se pokusit zjistit funkci ledvin před vyšetřením. Je to nutné ze dvou důvodů. Prvým je určení rizika, u toho kterého nemocného dle funkčního postižení a druhým je základní hodnota pro diagnózu CIN dle výše uvedené definice. Pokud není k dispozici hodnota sérového kreatininu (Skr) nebo glomerulární filtrace s korekcí na povrch těla (eGFR), musíme provést anamnestické šetření k odhadu rizika (obrázek 1) (23).

Výpočet kreatininové clearance lze provést dle Cockcroft-Gaultova vzorce nebo dle MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) vzorce (tabulka 2). Nejspolehlivější je ovšem vyšetření kreatininové clearance se sběrem moči, nebo určení hodnot cystatinu C. Definice CIN však zatím k měření cystatinu C modifikována nebyla. Za mezní hodnotu pro zařazení do skupiny s vysokým rizikem CIN je clearance kreatininu pod 0,99 ml/s/1,73 m², tedy od 3. stupně mezinárodní klasifikace poruchy funkce ledvin. Pro zopakování klasifikace stadií chronické ledvinné nedostatečnosti (CHRI) tabulka 1.

Tabulka 1. Stadia chronické ledvinné nedostatečnosti (CHRI)

Stupeň CHRI	Popis	Glomerulární filtrace ml/min/1,73 m ²	Glomerulární filtrace ml/s/1,73 m ²
1	Poškození ledvin s normální nebo vyšší GF	> 90	> 1,5
2	Poškození ledvin s mírným snížením GF	60–89	1–1,49
3	Mírné snížení GF	30–59	0,5–0,99
4	Těžké snížení GF	15–29	0,25–0,49
5	Selhání ledvin	< 15 nebo dialýza	< 0,25 nebo dialýza

Tabulka 2. Rovnice k výpočtu GFR

Cockcroft-Gault odhaduje clearance kreatininu (ml/s)

$$\frac{(140 - \text{věk}) \times \text{hmotn. (kg)}}{72 \times \text{SCr } (\mu\text{mol/l})} \times (0,85 \text{ u žen})$$

4-proměnná MDRD odhaduje GFR (ml/s/1,73 m²)

$$\text{GFR (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 2,84 \times (\text{Scr. } 0,0133)^{-0,999} \times (\text{Sura. } 2,8)^{-0,170} \times (\text{Salb. } 0,318 \times (\text{věk})^{-0,176} \times (0,762 \text{ u žen}) \times (1,210 \text{ u černošské populace}) \text{ (SI jednotky)}$$

Zkrácená MDRD formule

zkrácená MDRD odhaduje GFR (ml/s/1,73 m²)

$$\text{GFR (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 3,1 \times (\text{Scr. } 0,0133)^{-1,154} \times (\text{věk})^{-0,203} \times (0,762 \text{ u žen}) \text{ (SI jednotky)}$$

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

Coresh J, Stevens LA. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15: 276–284.

Tesař et al, Klinická nefrologie; 2006: 88–89

Chronická nemoc ledvin je definována jako poškození ledvin nebo snížení GF < 60 ml/min/1,73 m² (1 ml/s/1,73 m²) po dobu delší než 3 měsíce.

Odhad rizika vzniku CIN

Pokud nelze z jakýchkoli důvodů určit nebo spočítat glomerulární filtraci, je nutno stupeň rizika věrohodně určit dle anamnestických údajů, tedy výskytu rizikových faktorů (RF).

RF jsou buď stálé (nemodifikovatelné), a to jistě nebo možné, a dočasné (korigovatelné, modifikovatelné). Zřejmě nejvýznamnějším ze stálých RF je porucha funkce ledvin (12). Čím vyšší je stupeň funkční poruchy, tím vyšší riziko CIN. Prostá hodnota kreatininu není spolehlivá, nutno vždy kalkulovat s dalšími veličinami – věkem, hmotností, pohlavím. Jak snadno se lze zmýlit si můžeme ukázat na obrázku 2.

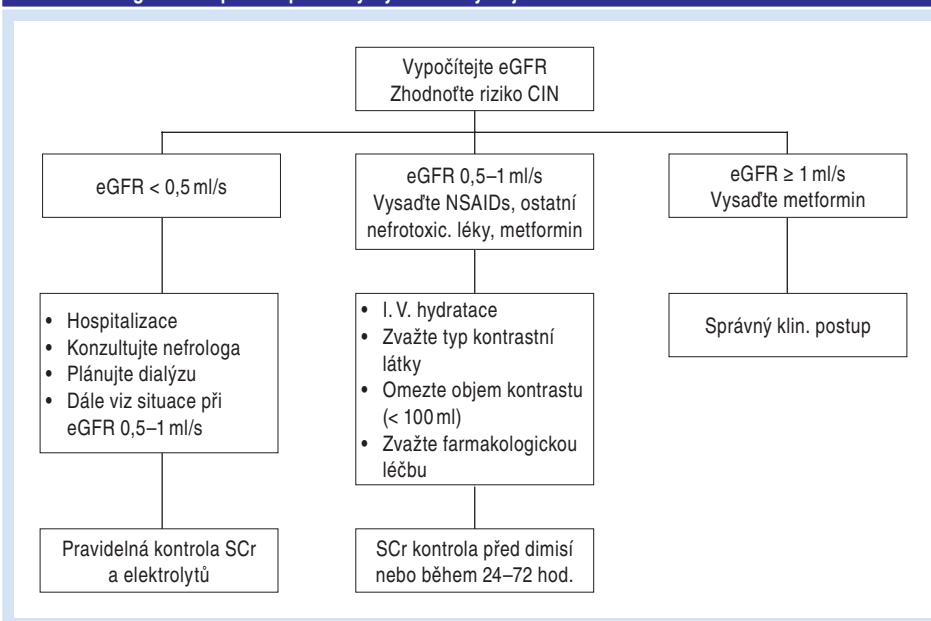
Rizikový pacient je ten, který má alespoň 1 RF z uvedených stálých neodstranitelných. S počtem RF se zvyšuje riziko. Při kombinaci rizik je skóre rizika určeno na modelu zpracovaném multivariátní regresní analýzou (24), ale skórovací schéma se stále vyvíjí. Odstranitelné RF se samozřejmě budeme snažit před vyšetřením korigovat, léky včetně diuretik, kde je to jen možné, vysadit.

Rizikové faktory jisté

(stálé, nemodifikovatelné)

1. Chronická ledvinová nedostatečnost (CHRI od 3. stupně)
2. Diabetes mellitus + CHRI (jakéhokoli stupně)
3. Nefrotoxické poškození ledvin (glykol, houby, rostlinné toxiny, těžké kovy.)
4. Kardiální selhání (LVEF pod 40 %, akutní IM, balonková kontrapulzace po operaci)
5. Vyšší věk (nad 75 let)
6. Nefrotický syndrom (ale i proteinurie nižšího stupně)
7. Transplantovaná ledvina

Obrázek 1. Algoritmus péče o pacienty vyšetřovaných jódovou kontrastní látkou



Rizikové faktory možné

1. DM bez nefropatie
2. HIV nefritida
3. Obezita, metabolický syndrom X
4. Hypertenzní nemoc (zejména závažná s aktivací RAAS systému)
5. Cirhóza jater
6. Myelom (zejména pokud paraprotein působí hyperviskozitu)
7. Současná chemoterapie, radioterapie
8. Solitární ledvina
9. Opakované operace v celkové anestezii
10. Mužské pohlaví

Korigovatelné, modifikovatelné

1. Dehydratace resp. hyperosmolární stavy
2. Hypotenze (šokové stavy)
3. Hypoxie
4. Hyponatremie
5. Hypalbuminemie
6. Anemie
7. Snížený plazmatický volum
8. Objem a typ JKL
9. Opakované vyš. JKL
10. Nefrotoxické léky

Ad 10 – nejčastěji používané **nefrotoxické léky** (11):

1. analgetika ve směsi (fenacetin, paracetamol, chinin)
2. nesteroidní antirevmatika a COX₂ inhibitory (ibuprofen)
3. antibiotika (aminoglykosidy, vankomycin, chinolony, tetracyklin)
4. antimykotika (amfotericin B) a antivirotika (interferon, valcyklovir)

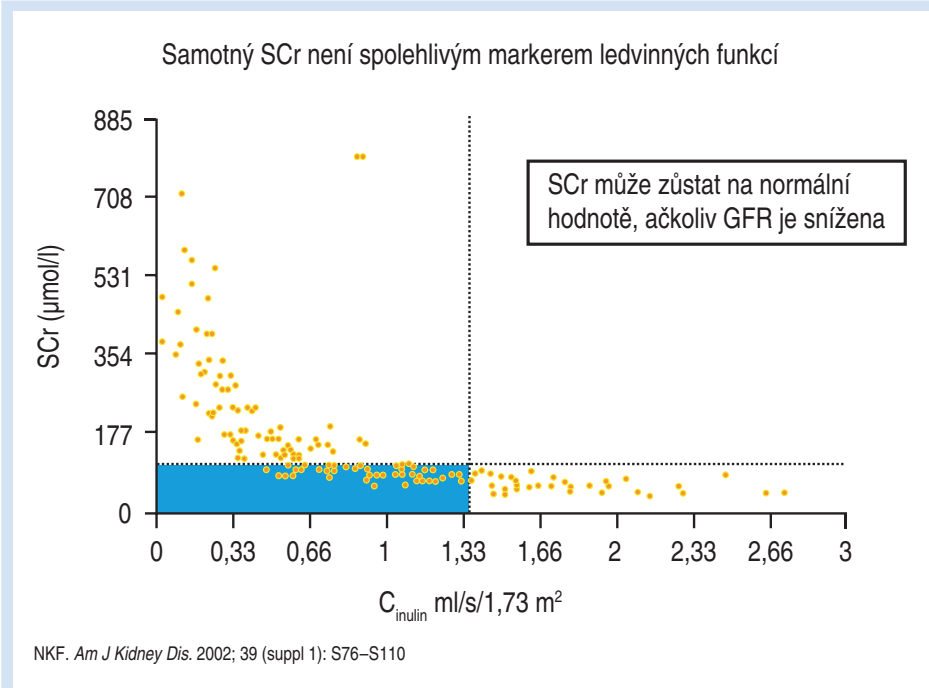
5. imunosupresiva (cyklosporin A, tacrolimus)
6. chemoterapeutika (cis-platina, bleomycin, mitomycin C)
7. diuretika (furosemid), zejména v kombinaci
8. antidepresiva (lithium)
9. antiagregancia (ticlopidin, clopidogrel)
10. bifosfonáty (kys. zoledronová)

Některé léky nepůsobí přímo toxické poškození ledvin, ale mohou způsobit poškození ledvin nepřímo např. alergická intersticiální nefritida (Ampicilin). Snížení renálních funkcí nemusí také odpovídat skutečnému poškození ledvin, ale může být důsledkem odstranění kompenzačních mechanismů. Takovým případem je snížení renální funkce při léčbě ACE inhibitory u pacientů s renovaskulární stenózou. Ačkoli je léčba ACEi prováděna vzestupem dusíkatých katabolitů a snížením GF, ledvina léčbou poškozována není. Dle převládajících názorů je ACEi způsobená vasodilatace vas efferens provázena snížením filtračního tlaku a tím i glomerulární filtrace. Tím je glomerulus ochráněn před hyperfiltrací, zbytněním a sklerotizací. Ve svých důsledcích tento efekt ACEi terapie brzdí úbytek funkčních nefronů a léčba je tedy renoprotektivní.

Doporučené vysazení nefrotoxických léků 48 hodin před vyšetřením je samozřejmě opodstatněné, ale organizační zajištění a nasazení alternativní léčby v praxi selhává.

Zvláštní pozornost si zasluhují biguanidy. V zahraničí jsou v léčbě zejména obézních diabetiků II. typu populárnější než v ČR, také proto, že jsou levné. Riziko vzniku laktátové acidózy se zřejmě spíše traduje. Pokud není pacient hypovolemický nebo v hypoxii, není riziko velké. Metaanalýza

Obrázek 2. Odhad rizika



dat ze 176 srovnávacích studií a studií kohortových žádný případ laktátové acidózy u 35 619 pacientů neukázala (29). Nicméně FDA v USA doporučuje vysazení metforminu v den vyšetření a nenasazovat jej zpět až za 2–3 dny. Proto i v algoritmu na obrázku 1 je toto vynechání léčby doporučeno. Otázkou je, zda zhoršení kompenzace diabetu při alternativní léčbě, které může být spojeno s osmotickou diurézou, nezvýší riziko vzniku CIN ještě větší měrou. Trvale se ostatně léčba biquanidy při poruše ledvin od 3. stadia CHRI nedoporučuje a od stadia 4 kontraindikuje.

JKL – dávka, chemická struktura

Vývoj kontrastních látek byl tlačěn zejména požadavkem nízké toxicity. Postupně byla věnována pozornost způsobu rtg vyšetření, hydrofilnosti a objemu JKL, její ionicitě, osmolalitě, viskozitě a počtu atomů jódu v molekule. Jednotné stanovisko je zřejmě jen v otázce počtu atomů jódu, čím je jich více (čím vyšší ionicita), tím větší riziko (monomer vs. dimer). Podstatně větší rozpaky panují v otázce důležitosti osmolality a viskozity.

Osmolalita

JKL se dle osmolality dělí na vysokoosmolární (1 500–2 000 mOsm/kg), nízkoosmolární (600–1 000 mOsm/kg) a isoosmolární (280–290 mOsm/kg). Vyšší osmolalita JKL a vyšší bolusový objem znamená zejména při intraarteriální aplikaci náhlou vysokou osmotickou nálož s poškozením tubulárního aparátu a interstitia ledvin (podobně např. při předávkování Manitolu). Vzhledem k nižší nefrotoxicitě byly vysokoosmolární látky postupně vymě-

něny za nízkoosmolární a isoosmolární. U pacientů s nízkým stupněm rizika se vyskytovala CIN u nízkoosmolárních JKL asi v 5 %, u pacientů s CHRI (kretinémie 100–200 μmol/l) stoupla incidence CIN na 17 %. Studie měly ale rozdílná kritéria, byly většinou observační a příprava, tedy rutinní pre- a posthydratace (volumoexpanze) nebyla dělána. Mezi nízkoosmolárními látkami (ioxaglát, iohexol, a iopamidol) nebyly nalezeny významnější rozdíly. Isoosmolární látky neprokázaly u pacientů s normálními renálními funkcemi nižší toxicitu, u pacientů s poruchou funkce ledvin se isoosmolární iodoxanol ukázal jako lepší než nízkoosmolární kontrastní látky. Nejmenší riziko pro vznik CIN tedy zřejmě přinášejí neionické isoosmolární JKL, ale hodnocení není ani dnes uzavřeno, chybí prospektivní randomizované studie s rutinní pre- a posthydratací a správným statistickým zhodnocením všech rizik (35).

Viskozita

Navíc se již roky vede spor, zda nefrotoxicita je způsobena spíše hypersmolalitou nebo viskozitou látky. Hyperviskózní preparát váže na povrchu molekul značné množství molekul vody, které mění intermolekulární interakce a následně tvar molekul. Hyperviskózní látka je v tubulárním aparátu zachycena, brání osmotické diuréze (oproti jiným hyperosmolárním agens) a způsobuje hypoxii buněk tubulů ledvin. Podobně jsou poškožovány ledviny i v jiných případech hyperviskozity plazmy (makroglobulinémie, crush sy).

Výsledky řady prací na zvířatech a zvířecích modelech podporují význam hyperviskozity při vzniku

ku CIN. Tyto závěry se nicméně nepotvrdily ve studiích u člověka.

Hypotéza hyperviskozity jako příčiny CIN byla v poslední době použita k vysvětlení výsledků metodologicky nejednotné retrospektivní analýzy části pacientů ze švédského registru pacientů koronardiografii a angioplastikami (SCAAR) v kombinaci s registrem dimise (SHDR). U pacientů, kteří měli koronardiografii (celkem 57 925 pacientů), byly porovnány příhody renálního selhání vedoucí k opětovné hospitalizaci či dialýze dle jednotlivých typů preparátů až tři měsíce po jejich podání (17). I když závěr hovoří o vyšší četosti CIN při použití iodoxanolu (hyperviskózní, isoosmolární) oproti ioxaglátu (nízkoosmolární ionická JKL) a iohexolu (nízkoosmolární neionická JKL), retrospektivní analýza toto neukázala. Autoři tímto závěrem zařadili CIN jako nutný předstupeň akutního ledvinného selhání a statistické vyhodnocení hypotézy bylo tak od základu chybné. Vždyť většinou se reverzibilní poškození funkce ledvin reparuje spontánně do 2 týdnů a po 3 měsících je tedy zhoršení funkce ledvin nutně jiné etiologie. Navíc je zde retrospektivně porovnáván výsledek podání JKL u více a méně rizikové skupiny pacientů bez dalších detailních údajů o členění rizik.

Jiné studie (2, 30) vliv viskozity preparátu popírají, protože ta má jen malý vliv na viskozitu celé krve. Hyperosmolární roztoky indukují dehydrataci a rigiditu erytrocytů, což výrazně zvyšuje viskozitu celé krve a mění reologické poměry. Významnější vliv má tedy přece jen osmolalita JKL (22, 23).

Cesta aplikace a objem JKL

Za bezpečný objem intravaskulárně podané JKL se považuje 70 ml, nejvyšší doporučovaný 125–140 ml (7), při aplikaci více jak 5 ml/kg je riziko CIN prakticky 100 %. K přesnější kalkulaci se používají vzorce, které berou do úvahy hmotnost pacienta i hodnotu kreatininu.

Jako cesta aplikace se jeví nejrizikovější přímá intraarteriální aplikace do oblastí odstupu renálních tepen, nebo nad jejich úroveň např. při koronardiografii, CT angiografii apod. Navíc po intraarteriální aplikaci navazuje na diagnostickou fázi ještě často intervenční zásah (PTA, stent) s další aplikací JKL. Riziko CIN se mění s typem vyšetření, tedy právě místem aplikace a objemem JKL. U pacientů s CHRI ve 3. stadiu a vyšším je riziko CIN 12–23 %, při celotělovém CT nebo vyšetření CNS okolo 12 % a při urografii 3 %. Při vyšetření DSA se riziko CIN snižuje úměrně nižšímu množství JKL.

Patofyziologie CIN

Co je vlastně příčinou vzniku CIN? Nejedná se o jeden účinek, ale o jejich mozaiku (28). Zmínili jsme reologické účinky hyperosmolárních roztoků

v mikrocirkulaci ledvin, ale hyperosmolární roztoky JKL indukují i apoptózu tubulárních buněk, mají přímý cytotoxický efekt na buňky tubulů (reaktivní radikály) a indukují změny vasomotoriky ovlivněním autokrinní regulace (adenosin, endotelin).

Vliv na renální hemodynamiku je dvoufázový. Po aplikaci JKL dochází ke krátkodobé vasodilataci většiny krevních cév, která je následována vasokonstrikcí většiny cév splanchnické oblasti s limitovaným přísunem kyslíku a protrahovanou hypoxemií buněk tubulů. To vede k poklesu krevního průtoku ledvinou a poklesu glomerulární filtrace. Současně se při osmotické diuréze způsobené vyšší osmolitou JKL zvyšuje s objemem moči i celkové množství profiltrovaného sodíku. K udržení homeostázy a krevního tlaku tubulární buňky zvýšeně sodík reabsorbují a tento transmembranózní transport je ATP dependentní, tedy závislý na dodávce energie a spotřebě kyslíku. Potřeba obou tedy stoupá a právě diskrepance zvýšené spotřeby a sníženého přísunu vede k hypoxickému poškození tubulů.

Odstraňování JKL z organismu

JKL jsou odstraňovány z organismu převážně glomerulární filtrací. Při poruše funkce ledvin mohou být odstraněny z organismu eliminačními metodikami (dialýzou, hemofiltrací) a pomaleji i peritoneální dialýzou. Jedná se však o látky s vyšší molekulovou hmotností, takže jejich odstraňování záleží kromě obvyklých veličin (průtoku krve, průtoku dialyzátu, ploše dialyzátoru, transmembranózní tlaku, délce dialýzy) na filtračním („sieving“) koeficientu membrány dialyzátoru, který je dán velikostí pórů a elektrickým nábojem membrány. Výhodnější je použít metody s konvektivním transportem, tedy hemofiltraci resp. hemodiafiltraci. Toxický efekt na ledviny po podání JKL je promptní („first pass efekt“). Proto není standardní provádění hemodialýzy po vyšetření JKL u rizikových nemocných doporučováno (9, 19).

Názor ale ani v tomto ohledu není jednotný. Podle některých pramenů je následné odstranění JKL při vyšších dávkách JKL u pacientů s těžkým poškozením renálních funkcí (CHRI ve stadiu 4–5) přínosné, protože 3–6 hod. po vyšetření je prokázáno nové zvýšení koncentrace JKL v plazmě („rebound efekt“). Indikace hemofiltrace nebo hemodiafiltrace musí být individuální a výkon zahájen nejpozději do 6 hodin po aplikaci JKL. Někteří autoři doporučují u pacientů s významně poškozenou funkcí ledvin dialýzu před aplikací JKL (20, 21).

Obecně podpora eliminačních postupů vázne na metodice hodnocení. Pokud je CIN definována podle vzestupu kreatininu, je nesnadné posoudit, zda hemofiltrace skutečně působí preventivně proti vzniku CIN.

U vysoce rizikových pacientů se zvažuje eliminace již během vyšetření, nebo použití oxidu uhlíkatého jako alternativní KL. Náhrada funkce ledvin pro jejich akutní selhání je selhání preventivních opatření a nemělo by k tomu dojít. U nemocných s kumulací RF raději proto budeme zvažovat alternativy, tedy UZ Dopplerovské vyšetření nebo MR angiografické vyšetření s použitím gadoliniových KL. Ani MRA vyšetření však není bez rizika, protože zejména po některých typech GaKL, zejména při vyšším a opakovaném dávkování, vznikla u nemocných s těžší poruchou ledvin závažná nefrogenní systémová fibróza.

Prevence CIN volumoexpanží

Korekce jakéhokoli snížení průtoku krve ledvinou, a to zejména optimalizace cirkulujícího objemu, je základní cíl prevence CIN (27). V současné době je prokázáno, že dobrá hydratace efektivně zabraňuje CIN u pacientů s nízkým a středním rizikem. Začíná se od dávky 1 ml/kg hmotnosti za hodinu 0,9% roztoku chloridu sodného (FR) a u pacientů je zároveň doporučeno pít větší množství tekutin. Optimální je zahájit hydrataci 6–24 hodin před výkonem a pokračovat 6–24 hodin po výkonu.

Suboptimální, ale ještě účinný je krátký postup hydratace, kdy k perorální prehydrataci noc před výkonem připojujeme infuzi 4 ml FR/kg/hod (tj. asi 300 ml FR/hodinu) a pokračujeme po vyšetření stejnou rychlostí dalších 6 hodin, vždy s ohledem na funkční srdeční rezervu. Náhrada FR roztokem bikarbonátu sodného se ve dvou studiích ukázala jako výhodnější alternativa, alkalizace moči zřejmě zabraňuje tvorbě volných radikálů a tak snižuje nefrotoxicitu JKL (4, 26). Obě studie se týkaly pacientů po koronarografii a současně se zkoumal i vliv N-acetylcysteinu.

Medikamentózní prevence CIN

Co naopak obecně přijímáno není, je ovlivnění incidence CIN medikamentózní přípravou. Zkoušena byla řada látek. Diuretika kličková i osmotická (Manitol) se doporučují v malé dávce a jen pokud u hypervolemického pacienta zajistí diurézu nad 150 ml/hod (34), jinak jsou škodlivá. Blokátory kalciového kanálu, antagonisté endotelinového receptoru, aminophyllin a theofylin (antagonisté adenosinu), prostaglandiny (prostacyklin) a dipyridamol mají malý efekt a jejich využití není definitivně zhodnoceno. Fenoldopan (dopamin-1-receptor agonista) měl v několika studiích povzbudivý efekt, ale protože způsobuje hypotenzi, tento nežádoucí účinek celkový efekt zastřel a ve větších studiích efekt potvrzen nebyl. Podobně dopadla i další antihypertenziva vč. ACE inhibitorů a AR blokátorů.

Pro úplnost nutno zmínit, že i řada dalších vasoaktivních substancí může vasokonstrikci a cytotoxický efekt JKL ovlivnit (5). Jsou to atriální natriuretický peptid a jeho analoga, vasopresin a jeho analoga, noradrenalin a další katecholaminy a kininy (bradykinin). Agonisty vasodilatačně působících substancí, nebo naopak antagonisty (blokátory) vasokonstrikčně působících substancí se pokoušeli v řadě studií různá pracoviště využít v prevenci CIN, ale efekt byl mizivý.

Jako nadějně léky se ukázaly pouze antioxidanty – kyselina askorbová (33) a N-acetylcystein (36). Kyselina askorbová se podává i. v. postupně před a po aplikaci JKL, ale v doporučené celkové dávce 5 g lze předpokládat u těžší CHRI významnou oxalózu (pozn. autora). N-acetylcystein je účinný až při vyšším dávkování 1,2 g/den ve 2–4 dávkách, vždy společně s pre- a posthydratací (20, 21). Pokud se hodnotí účinnost podání N-acetylcysteinu farmakoeconomicky, pak na 9 takto připravených pacientů připadá jeden preventivní léčbou odstraněný případ CIN, což ospravedlňuje tuto léčbu jen u pacientů s kumulací rizik resp. významným poškozením funkce ledvin (stadia 4 a 5 CHRI).

Doporučení k prevenci CIN

Závěrem bude nejlepší porovnat 3 recentní doporučení, která se prevencí CIN zabývají. Řada bodů v doporučení je souhlasná, ale jak se názor vyvíjí, některé úseky jsou již sporné. Některé body autor komentuje.

Prvé doporučení, jak postupovat účinně k prevenci CIN, je z r. 2005, z panelové diskuze expertů konané 17. 9. 2005 v Paříži (Consensus Panel for CIN – Solomon R et al, 2006).

1. Odhadnutí rizika dle stupně poškození ledvin s použitím Cockcroft-Gaultovy nebo MDRD (Modification of Diet on Renal Disease) formule se doporučuje u všech pacientů, kteří mají být vyšetřeni s použitím JKL. Pokud není kreatinin znám, použijí se alespoň anamnestická data a pátrá se po neodstranitelných, a zejména odstranitelných rizicích zhoršení funkce ledvin. Sérové hodnoty kreatininu by však měly být doplněny co nejdříve, abychom měli základní data k diagnóze poškození ledvin po aplikaci JKL.
2. Všichni pacienti, kterým je aplikována JKL, by měli být v optimálním stavu hydratace (nejsou zadána přesná kritéria, co se pod tímto výrazem myslí, ale všichni se shodují na nutnosti pre- a posthydratace – pozn. autora). Nejčastěji se doporučuje prehydratace po dobu 3–12 hodin před a 6–24 hodin po aplikaci JKL. Diuretika ani Manitol se k podpoře diurézy nedoporučují. Osmolalita moče by měla být trvale pod 300 mOsmol/kg.

3. Pacienti s vysokým rizikem mohou být preventivně léčeni, ale efekt je nejistý. Jako účinné se zdají vyšší dávky N-acetylcysteinu (2–4x 1200 mg i.v.), ostatní farmaka vyžadují další zhodnocení. Také možná interakce mezi sérovým kreatininem a NAC při laboratorním stanovení musí být znovu přezkoušena.
4. Pacienti by měli preferenčně dostat nízkosmolární resp. isoosmolární JKL. Pokud jsou respektována doporučení výše uvedená, riziko CIN u vysoce rizikových pacientů, kteří se podrobili koronarografickému vyšetření, nepřevýšilo 10 %. Objem aplikovaných látek by měl být pečlivě evidován a co nejmenší. Následná hemodialýza neměla žádný přínos, ve dvou studiích byl prokázán jistý benefit hemofiltrace.
5. Léky, které mají jako nežádoucí účinek poškození ledvin a poruchu jejich funkce, by měly být před i po aplikaci JKL vynechány. Léky působící volumodepleci nebo vazokonstrikci v renálním řečišti jsou rizikové, jejich antagonisté naopak mohou riziko CIN zmenšovat. Nicméně konkrétní data, která by se týkala potencionálního benefitu vynechání diuretik, ACE inhibitorů nebo blokátorů receptoru pro angiotensin II chybějí. Pokud jsou součástí trvalé terapie, nemusí být u stabilních pacientů vynechány (biguanidy nejsou zmiňovány – pozn. autora).
6. U pacientů se zvýšeným rizikem by měl být sledován sérový kreatinin nejméně 24 hodin, optimálně 72 hodin po aplikaci JKL. Je to nutné vůbec pro zjištění a diagnózu CIN. U hospitalizovaných pacientů by mělo být rutinně sledováno i množství moči.

Druhé doporučení je algoritmus postupu při odhadu rizika a následná preventivní opatření dle americké kardiologické společnosti (obrázek 1) (22, 23):

1. CIN je běžná a potenciálně vážná komplikace, která následuje po podání kontrastní látky pacientům, u nichž existuje riziko akutního poškození ledvin.
2. Riziko vzniku CIN je zvýšené a může mít klinické důsledky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (zvláště pokud současně trpí diabetem), u nichž je odhad glomerulární filtrace (eGFR) menší než 60 ml/min/1,73 m² (to je pod 1 ml/sec/1,73 m² – pozn. autora)
3. Pokud je hodnota kreatininu v séru (Scr) nebo eGFR nedostupná, potom by mělo klinické vyšetření pacienta odhalit, jestli má pacient vyšší riziko vzniku CIN než většina populace.
4. V případě provedení neodkladných vyšetření, kde zisk rychlého zobrazení převyšuje riziko vyčkávání, může být vyšetření provedeno bez znalosti hodnot Scr a eGFR.

5. Přítomnost mnohočetných rizikových faktorů pro vznik CIN u stejného pacienta nebo jiné vysoce rizikové klinické situace mohou vést k velmi vysokému riziku pro vznik CIN (cca 50 %) a pro vznik ARF – akutního renálního selhání (cca 15 %), které vyžaduje dialýzu po podání kontrastní látky.
6. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku CIN podstupujících intraarteriální podání kontrastní látky, ionické vysokoosmolární látky představují větší riziko vzniku CIN než nízkosmolární látky. Současné poznatky u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku CIN naznačují, že nejnižší riziko vzniku CIN představují neionické isoosmolární kontrastní látky.
7. Větší objemy kontrastní látky (více než 100 ml) jsou spojovány s vyšší mírou vzniku rizika CIN u rizikových pacientů. Nicméně i malé (cca 30 ml) množství jódové kontrastní látky u velmi rizikových pacientů může způsobit CIN a ARF (acute renal failure – akutní selhání ledvin, pozn. autora) vyžadující dialýzu. Navrhuje se vynechat aplikaci testovací dávky.
8. Intraarteriální podání jódové kontrastní látky představuje vyšší riziko vzniku CIN než intravenózní aplikace.
9. Adekvátní zvýšení intravaskulárního objemu infúzí isotonickým krystaloidem (1,0–1,5 ml/kg/h) po 3–12 hodin před vyšetřením a dalších 6–24 hodin po vyšetření může zmenšit pravděpodobnost vzniku CIN u rizikových pacientů. Údaje o perorálním příjmu tekutin jako míry prevence CIN jsou nedostatečné.
10. Žádné další lékařské postupy nebyly prokázány jako účinné ke snížení rizika vzniku CIN. Profylaktická hemodialýza nebo hemofiltrace nebyly označeny jako efektivní postupy.

A konečně třetím doporučením pro lékaře v ČR závažným je **Český metodický pokyn**, Věstník MZ ČR, částka 11/2003, **Indikační kritéria pro zobrazovací metody**. V tomto upraveném překladu dokumentu schváleného Evropskou komisí a experty reprezentujícími evropskou radiologii a nukleární medicínu jsou uvedeny indikace, nikoli příprava k vyšetření a prevence CIN. Nicméně upřesnění indikací je pro incidenci CIN důležité, nadužívání vyšetření s JKL je velmi důležitým a málo uvažovaným rizikovým faktorem.

Jednotlivé body prevence CIN jsou uvedeny v Metodickém listu intravaskulárního podání jódových kontrastních látek, který byl letos publikován v 1. čísle časopisu Česká radiologie. Tento návrh je vypracován s odkazem na metodiku ESUR (European Society of Urogenital Radiology) a její „Guidelines on Contrast Media“ v 6. verzi z r. 2007.

V tomto Metodickém listu je text o kontrastní nefropatii. Většina doporučení je v souladu s výše uvedenými texty. Ale jsou zde i některé sporné formulace. Zdůrazňuje se sice dostatečná hydratace a nutnost zvýšit příjem tekutin 24 hodin před i povyšetření, což je v praxi málokdy skutečně splnitelné. Navíc se 4 hodiny před aplikací JKL doporučuje perorální příjem omezit na 100 ml/hod. To v ostatních doporučeních chybí. Riziko zvracení po podání JKL i.v. je pochopitelné, ale z pohledu ochrany ledvin je omezení kontraproduktivní. Obavy z hypervolemie např. u pacientů s nízkým srdečním minutovým objemem jsou na místě a na opatrnost v tomto ohledu je v doporučení pamatováno. Tím spíše by měla být doporučená prehydratace razantnější a připuštěny by měly být i zkrácené postupy.

Doporučeno je použití nízké a isoosmolárních JKL a preference JKL s nízkou viskozitou a zvažování podání nefroprotektivních látek (acetylcystein, infuze hydroxylitanu sodného), zde bez upřesňujících kritérií. Preference nízké viskozity JKL vylučuje z výběru isoosmolární kontrastní látku, což je v protikladu k recentním doporučením americké nefrologické (NKF: K/DOQI Clinical Practice Guidelines, 2005) a kardiologické společnosti (AHA/ACC 2005 a 2007), které uvádí použití isoosmolární JKL u rizikových pacientů s vleklým onemocněním ledvin jako doporučení třídy C, resp. třídy A. Nechybí doporučení maximální dávky JKL.

U nemocných s normální funkcí ledvin (serový kreatinin pod 100 μmol/l) a při dostatečné hydrataci je horní orientační hranice dávky 300 ml s koncentrací do 300 mg jódu/ml. U zhoršené funkce ledvin (kreatinin 130–300 μmol/l) klesá maximální doporučené množství na polovinu. O dávce kumulativní při opakovaném vyšetření se nehovoří. Dávkování dle stupně zhoršení ledvin by bylo vhodné vztáhnout jako v ostatních doporučeních ke kalkulaci glomerulární filtrace. Odhad pouze dle hodnot kreatininu v séru může být jak je výše uvedeno na příkladu zavádějící. Myslím, že české doporučení vyžaduje v některých bodech revizi.

MUDr. Lukáš Svoboda
Nefrologické pracoviště Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: lukas.svoboda@homolka.cz

Literatura

1. Andersson JL et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 50: 112–113.
2. Aspelin P et al. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *NEJM* 2003; 348 (6): 491–499.
3. Briglia AE. Dialysis considerations in the patient with acute renal failure: ICU dialysis, in Principles and Practice of Dialysis, Henrich, WL (Ed). Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
4. Briguori C, Airoldi F et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (RE-MEDIAL). A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211–1217.
5. Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006; 69, S30–S38.
6. Cheung AK, Henrich WL et al. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_cvd/guide2.htm; guideline 2.4, přístup 25. 9. 2007.
7. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989; 86: 649–652.
8. Coresh J, Stevens LA. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15: 276–284.
9. Deary G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int.* 2006; 69, S25–29.
10. Davidson C et al. Contrast Medium Use. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (suppl): 42K–58K.
11. Devasmita Ch, Ziauddin A. Drug – associated renal dysfunction and injury. *Nature Clinical Practice Nephrology* (2006) 2, 80–91.
12. Dussol B, Morange S et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2120–2126.
13. Hirsch AT et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease. http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1135028673759PAD_Full%20Text.pdf; str. 43 et 84, přístup 25. 9. 2007.
14. Katzberg RW, Haller C. Contrast – induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int* 2006; 69, S 3–S7.
15. Lameire N. Contrast Media: Renal Repercussions and the Role of the Nephrologist., ERA-EDTA symposium 22. 6. 2007, Barcelona.
16. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417.
17. Liss P, Person B et al. Renal Failure in 57925 Patients Undergoing Coronary Procedures Using Iso-osmolar or Low-osmolar Contrast Media. *Kidney Int* 2006; 70, p.
18. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006; 69, S20–S24.
19. 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.
20. Marenzi G, Assanelli E et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773–2782.
21. 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.
22. McCullough PA et al. A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media. *JACC* 2006; 48 (4): 692–699.
23. McCullough PA et al. Overview. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (suppl): 3K.
24. Mehran R, Aymond ED et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
25. Mehran R, Nikolsky E. Contrast- induced Nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006; 69, S11–S15.
26. Merten G, Burgess WP et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
27. Mueller C. Prevention of contrast induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006; 69: S 16– S19.
28. Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: The pathophysiology. *Kidney Int* 2006; 69, S 8–S10.
29. Salpeter C, Greyber E et al. Risk of fatal and non- fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic Reviews Art. No CD 002967. doi: 10. 1002/14651858. CD0022967. (3). 2003.
30. Sang-Ho Jo et al. Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography. *JACC* 2006; 48 (5): 924–930.
31. Solomon R. Contrast media nephropathy – how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 1815–1819.
32. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast- induced nephropathy and manage risk patients: Practical recommendations. *Kidney Int* 69, S 51–53.
33. Spargias I, Alexopoulos E et al. Ascorbic acid prevents contrast –mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837–2842.
34. Stevens M, McCullough PA et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
35. Tepel M, Aspelin P et al. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799–1806.
36. Zagler A, Azadpour M. N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206–211.