

N-acetylcystein pre prevenciu kontrastom indukovanej nefropatie

Štefan Sotak

I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach

N-acetylcystein (ACC) je acetylovaný variant aminokyseliny L-cystein a primárne sa používa ako špecifické antidotum pri predávkovaní paracetamolom. Ďalšie indikácie jeho aplikácie zahŕňajú prevenciu exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc, zmiernenie príznakov chrípky, liečbu pľúcnej fibrózy, liečbu neplodnosti u pacientok so syndrómom polycystických ovárií rezistentným na klomifén, ďalej pri liečbe autizmu, Alzheimerovej choroby, bipolárnej afektívnej poruchy, schizofrénie, obsesívno-kompulzívnej poruchy a drogovej závislosti. Okrem toho ACC môže zohrávať úlohu aj ako chemoprevencia malignít, doplnok pri eradikácii *Helicobacter pylori* a pri profylaxii straty sluchu vyvolanej podávaním gentamicínu u hemodialyzovaných pacientov. Napriek určitej kontroverzii sa ACC odporúča aj na prevenciu poškodenia obličiek vyvolaného kontrastom počas zobrazovacích procedúr. Podľa súčasných odporúčaní sa ACC má profylakticky podať pred vyšetrením, resp. výkonom s použitím kontrastnej látky u pacientov, ktorí majú chronickú obličkovú chorobu a najmenej jedno z nasledujúceho: diabetes mellitus, srdcové zlyhávanie, vek viac ako 74 rokov, užívajú nefrotoxické liečivá, čaká ich perkutánnu koronárnu intervenciu alebo objem kontrastnej látky, ktorá im má byť podaná, je viac ako 19 ml.

Kľúčové slová: N-acetylcystein, kontrastom indukovaná nefropatia, akútne obličkové poškodenie.

N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy

N-acetylcysteine (ACC) is an acetylated variant of the amino acid L-cysteine and is primarily used as a specific antidote for paracetamol overdose. Other indications for its application include prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, relief of flu symptoms, treatment of pulmonary fibrosis, treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene, moreover, in the treatment of autism, Alzheimer's disease, bipolar affective disorder, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and drug addiction. In addition, ACC may also play a role as a chemoprevention of malignancies, an adjunct in the eradication of *Helicobacter pylori* and in the prophylaxis of gentamicin-induced hearing loss in hemodialysis patients. Despite some controversy, ACC is also recommended for the prevention of contrast-induced renal injury during imaging procedures. According to current recommendations, ACC should be given prophylactically before the examination, or procedure with the use of contrast material in patients who have chronic kidney disease and at least one of the following: diabetes mellitus, heart failure, age over 74 years, are taking nephrotoxic drugs, are awaiting percutaneous coronary intervention, or the volume of contrast material to be administered, is more than 19 ml.

Key words: N-acetylcysteine, contrast induced nephropathy, acute kidney injury.

Úvod

Zobrazovacie vyšetrenia s použitím rádiologického kontrastného materiálu sú dnes bežnou súčasťou panelu vyšetrení. Výskyt nefropatie vyvolanej kontrastom sa pohybuje od približne 2 % u pacientov s hladinami sérového kreatinínu pod 130 $\mu\text{mol/l}$ až po 20 % u pacientov s hladinami nad 220 $\mu\text{mol/l}$. Tretou najčastejšou príčinou hospitalizácie

pacientov s akútnym obličkovým poškodením (acute kidney injury, AKI) je práve podanie kontrastnej látky. Pacienti s diabetom a všetci pacienti s hladinami kreatinínu vyššími ako 180 $\mu\text{mol/l}$ sú vystavení vysokému riziku. Nefropatia vyvolaná kontrastom je tiež spojená s dramaticky zvýšenou mortalitou a morbiditou, ktorá pretrváva po prepustení z nemocničného zariadenia bez ohľadu na potrebu hemodialýzy (1).

MUDr. Štefan Sotak, PhD., MPH, EMBA, LL.M
I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach
stefan.sotak@upjs.sk

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(7):E11-E13
Článek přijat redakcí: 8. 7. 2024
Článek přijat po recenzích: 7. 10. 2024

Kontrastom indukovaná (contrast induced, CI) AKI sa prejavuje ako elevácia sérového kreatinínu o 44 až 88 $\mu\text{mol/l}$ alebo percentuálne zvýšenie pôvodnej hladiny kreatinínu o štvrtinu až polovicu najskôr po jednom a najneskôr po piatich dňoch od podania kontrastu (1). Jej rizikové faktory sú: chronická obličková choroba (chronic kidney disease, CKD), vek nad 75 rokov, srdcové zlyhávanie, užívanie nefrotoxickej liečby (aminoglykozidy, nesteroidné antiflogistiká, amfotericín B), hypovolémia, sepsa, objem podanej kontrastnej látky, intraarteriálne podanie kontrastnej látky (2).

Nefroprotektia

Je teda namieste dôsledné zváženie nefroprotektie, ktorá môže byť nefarmakologická a farmakologická. Medzi nefarmakologickú zaraďujeme dostatočný, resp. krátkodobý aj zvýšený príjem tekutín pred a po podaní kontrastu. Je vhodné aj krátkodobé vynechať užívanie nefrotoxickej liečby (aspoň 48 h pred vyšetrením), pokiaľ to, samozrejme, dovoľuje zdravotný stav pacienta. K farmakologickej terapii zaraďujeme okrem ACC aj aplikáciu bikarbonátu a podávanie fyziologických roztokov, resp. iných kryštaloïdov (3). Zvažuje sa aj podanie kyseliny askorbovej (4).

Metformín nie je nefrotoxickej, ale vylučuje sa výlučne obličkami. Preto pacienti užívajúci metformín, u ktorých sa vyvinie AKI po podaní kontrastu, sú vystavení riziku vzniku laktátovej acidózy v dôsledku akumulácie liečiva. Kráľovská akadémia rádiológov odporúča, že nie je potrebné prestať podávať metformín po podaní jódového kontrastu, pokiaľ je v úvode sérový kreatinín v norme a glomerulárna filtrácia (GF) je viac ako 1,0 ml/s. Ak tomu tak nie je, je vhodné zvážiť prerušenie podávania metformínu na 48 hod (2).

Keď hladina sérového kreatinínu alebo GF nie sú k dispozícii, potom sa anamnéza (opýtanie sa na prítomnosť rizikových faktorov CKD) môže použiť na identifikáciu pacientov s vyšším rizikom CI-AKI ako u bežnej populácie (5).

V podmienkach núdzových postupov, kde prínos veľmi skorého zobrazovania prevažuje nad rizikom čakania, možno vykonať vyšetrenie bez znalosti sérového kreatinínu alebo GF (5).

U pacientov so zvýšeným rizikom CI-AKI, je najnižšie riziko postkontrastnej nefropatie u tých, ktorí podstupujú intravenózne podávanie kontrastnej, neiónovej, izosmolárnej kontrastnej látky (jodixanol) (5).

Objemy jódového kontrastu by sa mali minimalizovať. Vyššie objemy kontrastu (100 ml) sú spojené s vyšším rizikom CI-AKI u rizikových pacientov. Avšak aj malé (približne 30 ml) objemy jódového kontrastu u pacientov s veľmi vysokým rizikom môžu spôsobiť CI-AKI a potrebu dialýzy, čo naznačuje absenciu prahu účinku (5).

Zdá sa, že intraarteriálne podanie jódovaného kontrastu predstavuje väčšie riziko CI-AKI v porovnaní s intravenóznym podaním, takže ak je to možné, uprednostňujú sa intravenózne podávania (5).

Adekvátna intravenózna expanzia objemu izotonickým kryštaloïdom (1,0–1,5 ml/kg/hod) počas 3 až 12 hod pred zákrokom a pokračovanie 6 až 24 hod potom môže znížiť pravdepodobnosť CI-AKI u rizikových pacientov (5).

Použitie profylaktického medikamentu je na uvážení ošetrojúceho lekára (5).

Profylaktická hemodialýza alebo hemofiltrácia sa nepotvrdili ako účinná stratégia (5).

ACC ako nefroprotektia

Odborná verejnosť sa začala zaoberať myšlienkou podávania ACC ako profylaxie CI-nefropatie v roku 2000. Už vtedy boli výsledky štúdií nejednoznačné. Sedem metaanalýz určilo, že ACC je prospešný pri prevencii nefropatie vyvolanej kontrastom, päť určilo, že údaje sú nepresvedčivé, a jedna došla k záveru, že ACC je neúčinný pri prevencii renálnej dialýzy (6). Doteraz bolo publikovaných celosvetovo okolo 600 až 700 štúdií, vrátane početných metaanalýz. Tie staršie (publikované cca do roku 2010) sa väčšinou vyjadrujú v prospech efektivity ACC ako profylaxie CI-nefropatie. Novšie zas dochádzajú k nejednoznačným záverom, i keď všeobecne prevažuje názor, že ACC je nefroprotektívne.

Hoci sa metaanalýzy považujú za zlatý štandard dôkazov v klinickej medicíne, doteraz dostupné randomizované kontrolné štúdie pre nefropatiu vyvolanú kontrastom sú heterogénne klinicky (t. j. rozdiely v dizajne štúdie, populáciách pacientov, intervenčných protokoloch a primárnych výsledkoch) a štatisticky (t. j. odchýlky vo výsledkoch štúdie sú vyššie, ako sa očakávalo len náhodou), čo obmedzuje závery, ktoré z nich možno vyvodiť (7).

Kanadské guidelines pre prevenciu CI nefropatie z roku 2021 hovoria, že použitie ACC by malo byť zvažované u pacientov s vysokým rizikom postkontrastnej AKI. Za vysoko rizikových pacientov sa považujú tí, ktorí majú GF menej ako 0,5 ml/s (8).

Podľa súčasných odporúčaní National Institute for Health and Care Excellence sa ACC má profylakticky podať pred vyšetrením, resp. výkonom s použitím kontrastnej látky u pacientov, ktorí majú CKD a najmenej jedno z nasledujúceho:

- diabetes mellitus
- srdcové zlyhávanie
- vek viac ako 74 rokov
- užívajú nefrotoxickej liečivá
- čaká ich perkutánna koronárna intervencia
- čaká ich podanie objemu kontrastnej látky viac ako 19 ml (9).

Sila a kvalita odporúčania systémom GRADE je 2D (2).

Podávať by sa malo v dávke 600 až 1 200 mg do 24 hod pred podaním kontrastu a rovnaká dávka do 24 hod po podaní kontrastu (10).

Záver

ACC je bezpečné, lacné a dobre tolerované liečivo so silným antioxidantným účinkom a definovaným mechanizmom pôsobenia. Vzhľadom na jeho vysoko priaznivý bezpečnostný profil nachádza uplatnenie nielen ako mukolytikum a antidotum pri otrave paracetamolom, ale spektrum jeho potenciálnych klinických indikácií sa za ostatné dešiatročia neustále rozširuje. Už takmer štvrtstoročie sa zvažuje jeho pravdepodobný nefroprotektívny účinok. Mnoho štúdií však prinieslo kontroverzné závery. Väčšinou sa ale pri rizikových pacientoch odporúča podať ACC ako nefroprotektia (spolu s ďalšími opatreniami) pri podaní kontrastnej látky.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Liu R, Nair D, Ix J, et al. N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy. *J Gen Int Med.* 2005;20(2):193-200. Available from DOI: <10.1111/j.1525-1497.2005.30323.x>.
2. Lewington A, MacTier R, Hoefield R, et al. Prevention of Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) In Adult Patients on behalf of The Renal Association, British Cardiovascular Intervention Society and The Royal College of Radiologists. Anotace. [cit. 2024–01–03]. Available from WWW: <<https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/262>>.
3. Contrast-induced AKI. Data from 2012. *Kidney Int Supp* (2011). Anotace. [cit. 2024–01–03]. Available from z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089629/>>.
4. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Specialty-Specific Protocols for Interventional Radiology, Diagnostic Computed Tomography Radiology, and Interventional Cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(2):170-179. Available from DOI: <10.4065/84.2.170>.
5. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-1428. Available from DOI: <10.1016/j.jacc.2007.12.035>.
6. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):59-77. Available from DOI: <10.1016/j.amjcard.2006.01.024>.
7. Millea PJ. N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications. *Am Fam Physician* 2009; 80(3): 265-269. Available from WWW: <<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0801/p265.html>>.
8. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. Canadian Association of Radiologists. Anotace. [cit. 2024–01–04]. Available from WWW: <http://www.med.uottawa.ca/radiology/assets/documents/gi_gu_imaging/articles/CAR%20-%20Consensus%20Guidelines%20for%20the%20Prevention%20of%20Contrast%20Induced%20Nephropathy.pdf>.
9. Evidence review for preventing contrast-induced acute kidney injury. Data from 2019. Anotace. [cit. 2024–01–04]. Available from WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576978/>>.
10. Jo S-H. N-acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Narrative Review. *Korean Circ J.* 2011;41(12):695-702. Available from DOI: <10.4070/kcj.2011.41.12.695>.