

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie

D. Krusová, K. Ševela

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (CMIN) je iatrogenní postižení vznikající na podkladě expozice kontrastní látky. Prevalence tohoto postižení v posledních letech může narůstat se současně rostoucím 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. Jsou to zejména diabetes mellitus, preexistující renální onemocnění a hypertenze, ovšem pravděpodobnost vzniku CMIN se výrazně zvyšuje i u pacientů s rizikovou medikací. Autoři zmiňují preventivní opatření, která by měla předejít vzniku kontrastní látkou indukované nefropatie, některé 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 – rizikové faktory – preventivní opatření

Contrast medium indicated nephropathy

Summary: Contrast medium indicated nephropathy (CMIN) is a iatrogenic disorder by which patients become inflicted due to contrast medium exposure. Prevalence of this disorder might increase as more and more diagnostic and interventional radiology has been used. The article is focused on known pathophysiological mechanisms that are responsible for CMIN incidence. There are many risk factors guided by more frequent development of this complication, in particular diabetes mellitus, preexisting renal disease, hypertension. Plus, the risk of CMIN is much higher in patients with risky medication. Measures to prevent contrast nephropathy coincidence are mentioned; however, some of them require more support and evidence in studies. The possible incidence of CMIN has to be taken into account and prevented by respective measures.

Key words: nephropathy – contrast medium indicated nephropathy – risk factors – preventive measures

Úvod

Diagnostická a intervenční vyšetření vyžadující podání radiografické kontrastní látky jsou provázána paralelním zvýšením incidence kontrastní látkou indukované nefropatie (contrast medium induced nephropathy – CMIN), která je odpovědná za více než 10 % získaného selhání ledvin za hospitalizace, a stává se tak hlavní příčinou akutního selhání ledvin (ASL) [1].

Nefrotoxický účinek radiokontrastních látek je znám více než 70 let. Přestože jejich vlastnosti za tuto dobu doznaly podstatných změn, vyšetření vyžadující jejich aplikaci je stále spojeno s možností orgánového poškození. CMIN představuje vážnou komplikaci, protože je provázána vý-

znamně zvýšenou morbiditou, zahrnující i potřebu krátkodobé hemodialýzy, prodloužení doby hospitalizace a často i trvalým zhoršením ledvinových funkcí. Závažné je, že akutní tubulární nekróza jako morfologický podklad CMIN, je nezávisle spojena se zvýšenou hospitalizační i dlouhodobou mortalitou.

Incidence

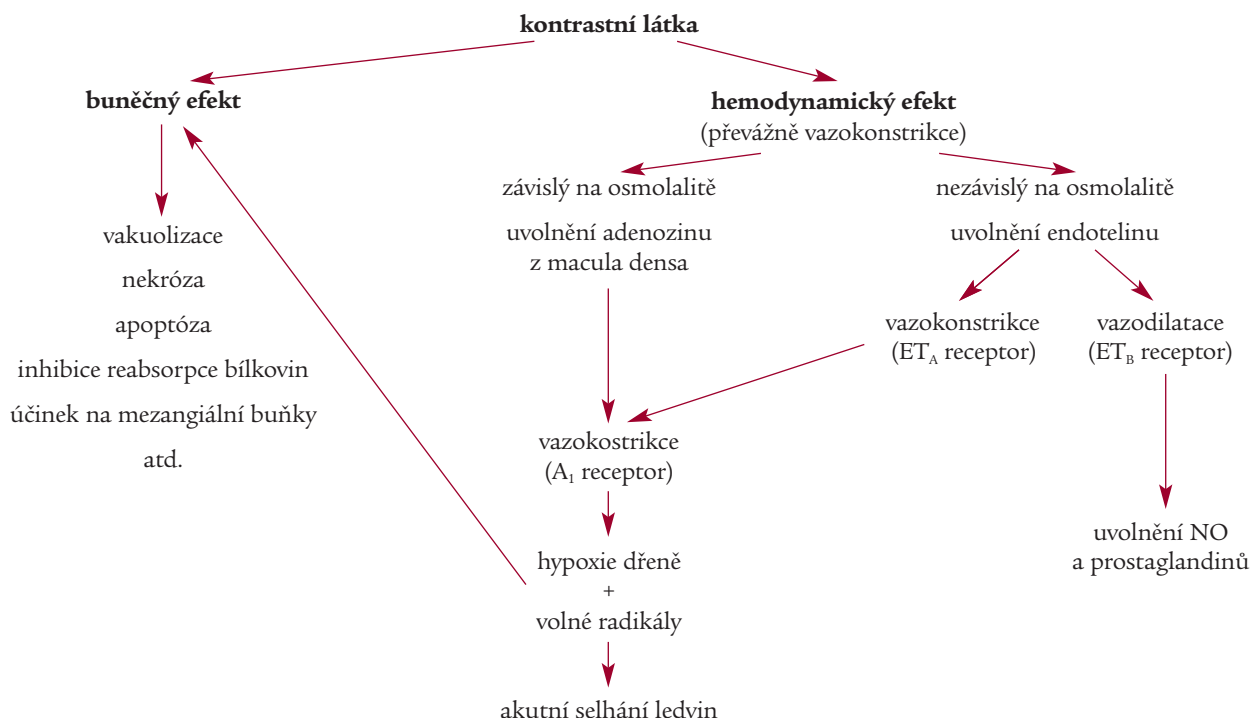
Přesnou incidenci kontrastní nefropatie je obtížné určit [2]. Jednak do doby přijetí konsenzu v otázce definice CMIN existovaly u různých publikovaných studií výrazné rozdíly v definici CMIN, jednak se studie liší poměrem vysoce rizikových pacientů, typem použité kontrastní látky a také použité preventivní metody jsou

rozdílné. Nicméně rozsah problému je velký, což lze dokumentovat na následujících číslech. V roce 2000 bylo v USA katetrizováno 1,8 milionu pacientů, incidence CMIN ve 2 studiích sledujících 1 800 a 1 200 nemocných byla 14,4 %, resp. 11,1 %. Další studie se 7 500 a 8 600 pacienty podstupivšími koronární intervenční výkon, při němž byla použita méně senzitivní kritéria pro CMIN, referují o incidenci od 3,3–16,5 % [3,4].

Definice

CMIN byla dříve v klinických i výzkumných studiích definována rozdílnými způsoby [5]. Většina klinických studií používala k definici manifestaci ledvinového selhání 48 hodin po podání kontrastní látky (KL). Toto kri-

Tab. 1. Patofyziologické cesty vedoucí ke vzniku CMIN [11].



térium může zvýšit specifitu diagnózy – za podmínky vyloučení jiných možných příčin renálního selhání. Přesto je prokázáno, že u řady pacientů může dojít k renálnímu selhání bez jiné identifikovatelné příčiny ještě 1 týden po výkonu [2]. Vrchol vzestupu hladiny kreatininu v séru (S-krea) typicky nastupuje po 3–5 dnech po podání KL a vrací se k výchozí hodnotě asi po 1–3 týdnech, v některých případech se však nemusí renální funkce obnovit. V minulosti byla používána přísnější a specifitější 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 až 50 % výchozí hladiny [2]. 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 – glomerular filtration rate), zejména u starších pacientů. Proto byla pro výzkumné účely definice CMIN sjednocena [2,5,6] a shrnuta do 3 kritérií:

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 až 48 hodin, s maximem po 3–5 dnech po podání kontrastní látky
3. vyloučení jiných příčin renálního selhání

Patofyziologické mechanismy

Přesný mechanismus renálního poškození nebyl dosud plně vysvětlen. Klinické a experimentální údaje však ukazují na to, že se jedná o komplexní mechanismus zahrnující intrarenální vazokonstrikci vedoucí k ischemii dřeně, přímou tubulotoxicitu kontrastní látky, intratubulární obstrukci, oxidativní poškození tkáně a apoptózu (tab. 1). Hlavním místem poškození renální tkáně je zevní zóna dřeně, jde tedy o nefrotoxickou akutní tubulární nekrózu [7].

Intrarenální vazokonstrikce a dřeňová ischemie

Experimentální modely ukázaly, že po expozici kontrastní látce 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 [5,8,9].

Bylo prokázáno, že po injekci nízkoosmolární kontrastní látky u zvířat s normální renální funkcí vzrůstá průtok krve ledvinami (renal plasma flow – RPF) a zvyšuje se GFR. Naopak při preexistujícím snížení renálních funkcí se průtok plazmy ledvinami (RPF – renal plasma flow) i GFR po předchozím přechodném zvýšení významně snižují. Toto snížení je závislé na dávce kontrastní látky, osmolalitě a stavu hydratace. Významnou roli hraje jak zvýšená vazokonstrikce, tak i snížená kompenzatorní vazodilatace. Působí zde řada vazoaktivních substancí. Mezi ni-

mi je angiotenzin II (A II), adenosin, renální prostaglandiny, kalciové ionty, NO a endotelin, které působí navzájem provázanými mechanismy.

Kontrastní látka při své vysoké osmolalitě způsobuje osmotickou diurézu. Pokud není ztráta tekutiny kompenzována zvýšeným příjmem, může dojít k poklesu intravaskulárního objemu. Následná aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) vede ke kompenzatorní reabsorpci Na a vazokonstrikci. AII způsobuje přednostně vazokonstrikci v efferens, čímž udržuje filtrační tlak, ale snižuje průtok krve ke dřeň. AII může rovněž způsobit oxidativní stres a apoptózu nezávisle na vazokonstrikci [9]. Za normálních okolností kompenzuje redukci průtoku vazodilatace dřeň, zprostředkovaná vazodilatačně působícími prostaglandiny a endoteliálním NO. Pokud je však tato obranná dřeňová vazodilatace redukována sníženou nebo utlumenou produkcí endoteliálních vazodilatačních působků, pak může následovat ischemie. To může nastat u pacientů s vaskulárním onemocněním, s chronickou renální insuficiencí (CHRI) či u pacientů užívajících nesteroidní antirevmatika – antiflogistika (NSA). Nadto zvyšuje vysoká tubulární reabsorpční aktivita potřebu kyslíku. Pokud je přitom dodávka kyslíku snížena v důsledku vazokonstrikce, může se stát hypoxie v zevní zóně dřeň natolik závažnou, že dochází k ischemii. Vysoká osmotická nálož navíc aktivuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu (TGF – tubuloglomerular feedback), 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. Macula densa je situovaná v tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky a je úzce spjata s vlastním glomerulem a aferentní i eferentní arterioulou. Hlavním mediátorem TGF je adenosin. Stimulem je zvýšený přísun Cl^- k buňkám

macula densa, což vede k uvolnění ATP do okolního extracelulárního prostoru, kde konvertuje hydrolyzou na adenosin [9].

Adenosin hraje ve vývoji CMIN důležitou roli, jeho koncentrace v moči je po podání kontrastní látky zvýšená úměrně osmolalitě [10]. Efekt adenosinu v ledvinách závisí na aktivovaném receptoru. U renální dysfunkce je pravděpodobně odlišný podíl působení adenosinových A_1 - a A_2 -receptorů na hemodynamické změny vyvolané podáním kontrastní látky. Experimenty dokazují, že vazodilatace po podání kontrastní látky je zprostředkovaná A_2 -receptory a upřednostňuje tak perfuzi dřeň. Naproti tomu přetrvávající vazokonstrikce a pokles GFR u pacientů s renální dysfunkcí a objemovou deplecí je zprostředkována receptory A_1 v aferentní arteriole, které způsobují predominantně aferentní vazokonstrikci. Receptor A_1 tedy hraje pravděpodobně velkou roli v předpokládané ischemii [5,11].

Dalším prostředníkem, který přispívá k vazokonstrikci zejména sestupných vasa recta zevní zóny dřeň a regionální hypoxii, je silný endoteliální vazokonstriktor endotelin (ET-1) [2,11]. Jeho hladiny v séru i v moči jsou po podání KL zvýšeny, o mechanismu aktivace zatím není jasno.

Poškození volnými radikály, tubulární cytotoxicita, apoptóza

Zatímco počáteční pokles GFR po podání kontrastní látky pravděpodobně souvisí se změnami v renální hemodynamice, zdá se, že pozdější pokles by mohl alespoň částečně souviset se zvýšenou intrarenální tvorbou volných kyslíkových radikálů. Vznikají v důsledku ischemie, během intrarenálního katabolismu adenosinu na xantin [10]. Přirozená obrana před poškozením kyslíkovými radikály je zprostředkována substancemi jako je kataláza, superoxid dismutáza (SOD), glutathion, a navíc je ovlivněna i pH. Kyselé pH podporuje

tvorbu hydroxylových radikálů v Haberově-Weissově reakci. Bikarbonát může zhaset reaktivní formy tvořené z NO [10,12]. V experimentu bylo prokázáno, že volumová deplece – rizikový faktor pro rozvoj CMIN – je spojena se sníženou oxidační obranou. Na zvířecích modelech byla prokázána v podmínkách dehydratace zvýšená lipidová peroxidace a rozvoj renální dysfunkce po podání vysokoosmolární kontrastní látky. Dalším rizikovým faktorem zvyšujícím nefrotoxicitu způsobenou kyslíkovými radikály je i nižší hladina Mg [10]. Kyslíkové radikály mohou měnit jak renální hemodynamiku, tak mají i cytotoxický efekt. Mohou inaktivovat NO lokálně tvořený v proximálním tubulu [13], což vede k aferentní vazokonstrikci s redukcí GFR a k inhibici kompenzatorní dřeňové vazodilatace. Současně zde NO reguluje $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATP-ázu, výměnu Na^+/H^+ a permeabilitu buněk proximálního tubulu. NO tak hraje zásadní roli ve fyziologii i patofyziologii proximálního tubulu [14].

Radiokontrastní látky také zapříčínují přímé poškození tubulárních buněk [15]. Humánní studie prokazují proteinurii z bílkovin o nízké molekulární váze, svědčící o poškození proximálních tubulů. Toto poškození je částečně zprostředkováno reaktivními kyslíkovými radikály, zdá se však, že toxické poškození může v tubulárních buňkách působit odděleně od mechanismu oxidačního stresu. Alternativní patofyziologické mechanismy by mohly zahrnovat zhoršení mitochondriální integrity s redukcí ATP a uvolněním cytochromu C a současně i poškození plazmatické membrány [16,17].

Poškození tkáně u akutního renálního selhání nevzniká často v důsledku buněčné nekrózy, ale spíše ze subletálního poškození a apoptózy. Apoptóza na rozdíl od nekrózy – jako forma programované smrti buněk – vyžaduje aktivaci zakódovaného geneticky řízeného procesu, který vede k fragmentaci DNA, cytoplazma-

Tab. 2. Rizikové faktory pro rozvoj CMIN [3].

Stupeň rizika	Rizikový faktor	
	Nemodifikovatelný	Modifikovatelný
velký	preexistující ledvinné onemocnění	osmolalita a obsah iontů v KL
	diabetes melitus	objem podané KL opakovaná expozice KL
malý	věk	nízký efektivní cirkulující objem (dehydratace)
	pohlaví	
	snížená ejekční frakce	infarkt myokardu do 24h před KL
	městnavé srdeční selhání	hypalbuminémie
	hypertenze	medikace

tické kondenzaci a ztrátě jediné buňky, v níž byl tento proces spuštěn. Apoptóza je způsobena skupinou cysteinových proteáz nazývaných kaspázy, které mohou být spuštěny různými mechanismy, jako např. nedostatkem energie, oxidačním stresem, bakteriálními nebo virovými produkty, změnou tonu arterií, cytokiny a léky [18]. Apoptóza může být těž spuštěna poškozením buněčné membrány, což vede k aktivaci proteinů, tzv. Bax, které vytvářejí póry v mitochondriální membráně, umožňují tak uvolňování cytochromu C z mitochondrií do cytosolu, v němž může dojít k inicializaci aktivace kaspáz [12]. V pokusech bylo prokázáno, že vysokoosmolální kontrastní látky způsobily DNA fragmentaci in vitro, tzn. způsobily apoptózu buňky. Stejně tak po podání kontrastu uvolnily tubulární buňky in vitro důležité proteiny plazmatické a mitochondriální membrány a cytochrom C [17]. Na rozdíl od nekrózy je apoptóza reverzibilní proces a lze ho terapeuticky ovlivnit. Je dokázáno, že např. cAMP zvrátil na kaspáze závislé apoptotické poškození renálních buněk zapříčiněné kontrastní látkou.

Rizikové faktory

U zdravého pacienta s normální renální funkcí je vznik CMIN pouze

teoretickým problémem. Existují však specifické rizikové faktory, které zvyšují riziko rozvoje CMIN. Jsou vztaženy k osobě pacienta, podané kontrastní látky a k výkonu samotnému.

Za specifických klinických podmínek, jako je dehydratace, preexistující renální insuficience, cukrovka, cévní nemoci, pokročilý věk a srdeční poruchy, je incidence CMIN vysoká [19]. V těchto podmínkách jsou vystupňovány vazokonstrikční nebo toxické efekty CMIN, a to v důsledku snížené renální perfuze, sníženého počtu funkčních glomerulů nebo snížené antioxidační obrany. Konkomitující používání NSA nebo jiných nefrotoxinů dále zvyšuje riziko renálního poškození [3].

Incidence CMIN indukovaná nízkoosmolální 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 % u pacientů s těžkou diabetickou nefropatií, a to i přes hydrataci a použití nízkoosmolální kontrastní látky. Tři nejzávažnější rizikové faktory pro rozvoj CMIN představují preexistující renální dysfunkce, přítomnost diabetu a typ a množství použité kontrastní látky [5] (tab. 2).

Rizikové faktory ze strany pacienta

Věk

Větší riziko vzniku CMIN existuje u starších pacientů ve věku nad 70 let. Příčiny jsou multifaktoriální, spojené s alterací renálních funkcí, a to jak glomerulárních, tak tubulárních, roli může hrát i renovaskulární postižení [5].

Pohlaví

U žen je vyšší výskyt rizikových faktorů jako diabetes mellitus, hypertenze, vyšší věk, a proto je ženské pohlaví obecně považováno za nezávislý prediktor CMIN zvyšující riziko o 26 % [3].

Preexistující ledvinné onemocnění

Je to největší nezávislý rizikový faktor a jeho závažnost přímo koreluje s incidencí CMIN. Udává se až 10krát vyšší výskyt CMIN u pacientů s hladinou S-krea 176,8–256,4 $\mu\text{mol/l}$ ve srovnání s pacienty s hladinou do 176,8 $\mu\text{mol/l}$ [2,3].

Diabetes mellitus

Představuje další silný a nezávislý prediktor – zvyšuje riziko rozvoje CMIN u pacientů s diabetem oproti pacientům bez diabetu 2krát. Mezi pacienty, u kterých musela být použita hemodialyzační léčba v důsledku akutního renálního selhání pro CMIN, bylo 5krát vyšší zastoupení diabetiků [3,4]. Ve spojení s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků se stává tato skupina vysoce rizikovou.

Snížená ejekční frakce

Snížení ejekční frakce pod 49 %, pokročilé městnavé srdeční selhání NYHA III–IV a přítomnost hypertenze se pak u pacientů ve spojení s diabetem a sníženými renálními funkcemi stávají zvláště významným rizikovým faktorem [3,4].

Medikace

Riziko se dále zvyšuje ve spojení s určitou medikací, jako jsou např. NSA,

ACE-inhibitory, diuretika aj. ACE-inhibitory a NSA ovlivňují hemodynamiku v ledvinách, NSA působí prostřednictvím volných kyslíkových radikálů přímo nefrotoxicky. Data o rizikovém působení ACE-inhibitorů jsou však jen ojedinělá a rozporuplná (některé údaje předpokládají, že inhibice AII může působit jako prevence CMIN), ale obecně je tato léková skupina považována za rizikovou z hlediska rozvoje CMIN [5].

Nízké hladiny albuminu a natria

Dalším prediktorem CMIN jsou nízké sérové hladiny albuminu pod 3,5 g/l nebo snížené hladiny natria pod 135 mmol/l [3].

Mnohočetný myelom

Byl rovněž považován za rizikový faktor, ale podrobnější studie prokazují, že pozorované riziko je výrazněji spojeno právě se současnou přítomností jiných rizikových faktorů, jako renální poškození při nižším efektivním cirkulujícím objemu [3].

Rizikové faktory ze strany kontrastní látky

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

Osmolalita

Kontrastní látky (KL) jsou ve vodě rozpustné struktury složené z monomerů nebo dimerů trijodobenzonových jednotek s různým počtem jodových molekul, které vytvářejí efekt radiografického kontrastu. Zvýšený obsah těchto molekul zlepšuje kontrastní účinek, ale obvykle zvyšuje osmolalitu. Osmolalita 1. generace vysokoosmolálních ionických monomerů je velmi vysoká (1 500 až 1 800 mOsm/kg), a tato skutečnost způsobuje vyšší renální toxicitu [18]. Tzv. nížnoosmolální KL mají stále osmolalitu vyšší než plazma, okolo 780 mOsm/kg a jen 3. generace dimerů je izoosmolální s plazmou. V metaanalýzách bylo prokázáno, že podání nížnoosmolálních KL 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 až 309,4 $\mu\text{mol/l}$) podstoupivších radiokontrastní vyšetření byla prokázána nižší incidence CMIN v případě použití izoosmolálních kontrastních látek (280 mOsm/kg) oproti podání 2. generace nížnoosmolálních (780 mOsm/kg) [3,5].

Iontový obsah

Menší tubulární cytotoxicita byla prokázána na zvířecích modelech u neionizovaných KL ve srovnání s ionizovanými [3,21]. U pacientů s preexistujícím renálním onemocněním redukuje incidenci CMIN.

Objem kontrastní látky

Vyšší objem podané KL zvyšuje riziko rozvoje CMIN, jak dokazuje řada studií. Až 10krát vyšší riziko existuje u pacientů s preexistující nefropatií po podání více než 125 ml KL [3]. Nejednoznačné údaje jsou v literatuře ohledně konsenzu týkajícího se pojmu nízká dávka. Obecně se považuje za bezpečnou dávku do 70 ml KL a dávka nad 5 ml/kg hmotnosti je již považována za rizikovou [3,5, 6,22,23].

Četnost radiokontrastních vyšetření

Incidence CMIN vzrůstá u pacientů s prodělaným infarktem myokardu v předchozích 24 hodinách (koronarografie) a po dřívějším radiokontrastním vyšetřením provedeném v předchozích 48 hodinách [3–5].

Preventivní opatření

Prvním a nejdůležitějším krokem v prevenci CMIN je určit, zda patří pacient do rizikové skupiny. Není-li rizikovým, nemusí se provádět žádná specifická opatření. Je-li rizikový, je nutno nejdříve zvážit, zda nelze použít některé jiné zobrazovací metody bez použití kontrastní látky. Pokud

Tab. 3. Doporučení pro prevenci CMIN [8].

- Zvážit jiné zobrazovací metody nevyžadující podání jodové kontrastní látky.
- Vysadit všechny nefrotoxické léky 24 h předem (NSAD, dipyridamol, acetaminophen, aminoglycosidy). 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.
- Pokud je možno, vysadit kličková diuretika a dopamin. Pokud trvá nutnost jejich podávání, striktně předcházet dehydrataci.
- Užívat nížko- nebo izoosmolální kontrastní látky.
- Podávat co nejmenší objem kontrastní látky.
- Podat NAC 600 mg p.o. 2krát denně den předem a v den podání kontrastní látky.
- Podat Aminophylin 250 mg (teofylin 200 mg) i.v. pomalu 30 min předem, zejména v případě akutní intervence nebo když možnosti hydratace před zákrokem jsou limitovány.
- Upravit hladinu Mg.
- Profylaktická hemofiltrace by mohla být prospěšná u pacientů s těžkou kardiální a renální dysfunkcí.

je přesto nezbytné vyšetření s kontrastní látkou provést, musí být použito několik opatření k prevenci vzniku CMIN (tab. 3).

Vysazení všech potenciálně nefrotoxických léků

Nefrotoxické látky, jako je NSA a aminoglykosidy, musí být vysazeny, je-li to možné, přinejmenším na 24 hodin před a po intervenci. U pacientů s preexistujícím snížením renální funkce, užívajících metformin, existuje riziko vzniku laktátové acidózy. Proto se doporučuje vysadit tuto me-

dikaci 2 dny po zákroku za pravidelných kontrol renálních funkcí [24,25].

Prehydratace

Významným preventivním opatřením je korekce chybějícího plazmatického objemu, zejména v prvních 6 hodinách po podání KL [23,26,27]. Objemová deplece vede 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 KL, minimalizuje se tubulární hyperosmolalita, a tak se zabraňuje následkům osmotické diurézy. Podání samotného fyziologického roztoku (FR) je stejně účinné, nebo dokonce efektnější než následné podání hypertonického manitolu [5].

Bylo také prokázáno, že bikarbonát chrání ledviny od poškození kyslíkovými volnými radikály, které jsou tvořeny v kyselém prostředí dřeň ledvin. Zdá se, že v profylaktické hydrataci je 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 představovat jedno z významných preventivních opatření [1,18,28], i když jsou zapotřebí další potvrzující studie.

Specifická medikace

N-acetylcystein (NAC)

Některé studie prokázaly, že perorální podání NAC společně s hydratací fyziologickým roztokem signifikantně redukuje relativní riziko CMIN ve srovnání se pouhou hydratací FR v době před a po radiokontrastním výkonu [29]. Na zvířecích pokusech se zjistilo, že podání NAC snížilo ledvinovou dysfunkci a vnější dřeňovou vazokonstrikci. Tento efekt je prav-

děpodobně závislý na zhášení peroxynitritu a na přítomnosti NO. In vitro bylo dokázáno, že NAC působí jako zhášec volných radikálů, může indukovat expresi endoteliálního NO a svou vazbou na NO zvyšuje jeho vazodilatační efekt [11,30–32]. Byly však publikovány také práce s negativními výsledky, proto budou potřeba další data, aby bylo vydáno jednoznačné doporučení pro podání NAC jako prevence CMIN [6,11,33,34].

Teofylin

Protektivní účinek teofylinu, který je antagonistou adenosinu, je dán jeho neselektivní inhibicí fosfodiesterázy, čímž dochází k inhibici vazokonstrikce. Dochází též k bloádě adenosinových A₁-receptorů a přes cAMP k prevenci apoptotického poškození renálních buněk závislého na kaspázách, které vzniká po podání KL [5].

Blokátory kalciových kanálů (CCB)

Kromě inhibice vazokonstrikce mohou bránit vzestupu intracelulárního kalcia po ischemickém nebo toxickém poškození. Snižují volné kyslíkové formace a kontrolují imunitní odpověď. Výsledky klinických studií však jsou rozporuplné [5,11].

Furosemid a manitol

O podpoře a ochranné roli kličkových diuretik nebo manitolu na prevenci CMIN nejsou důkazy. V literatuře do poloviny 90. let minulého století existují zprávy podporující podání furosemidu jako metodu volby pro prevenci rozvoje CMIN. Většinou však převažuje negativní vliv související dehydratace, která vede ke zhoršení výsledků renálních funkcí. Také vazodilatační efekt furosemidu v ledvinné kůře, vyvolávající redistribuci toku krve na úkor dřeň, potencuje nežádoucí účinky forzírované diurézy [5,8,10,35].

ACE-inhibitory

Aktivace RAS je zahrnuta v komplexu etiopatogeneze CMIN. Výsledky

studií nejsou jednoznačné, všeobecně však platí nutnost současné pečlivé kontroly dostatečné hydratace, pokud je medikace touto lékovou skupinou již dříve zavedena [8].

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 D₁-receptorů (fenoldopam), které způsobují vazodilataci cév kůry i dřeň bez vazokonstrikčního efektu dopaminu, očekávané výsledky nepřinesly [2,3,7,8,11].

Antagonisté endotelinu a atriálního natriuretického hormonu

Ve fázi zkoumání je otázka preventivního působení antagonistů endotelinu a atriálního natriuretického hormonu. Nad pozitivnímu výsledky malých studií [2,5] však doposud převažují výsledky negativní [3,8,11].

Profylaktická hemofiltrace

Profylaktická hemofiltrace před a po výkonu s použitím radiokontrastních látek významně snižuje riziko rozvoje CMIN, zejména u pacientů polymorbidních, s preexistující chronickou renální insuficiencí a u kardiaků ohrožených vznikem plicního edému [6,8]. V těchto pacientů pak hraje významnou roli kromě odstranění KL extrakorporální cestou i stabilizace cirkulace. Obecně známá rizika spojená s kanylací centrální žíly jsou u těchto polymorbidních nemocných vyvážena pozitivním efektem vyplývajícím z možnosti monitorace stavu hydratace a kardiální kompenzace těchto nemocných.

Závěr

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie je iatrogenním poškozením, vznikající na podkladě expozice kont-

rastrní látce. Prevalence tohoto postižení může mít vzrůstající tendenci danou současným nárůstem počtu 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 postižení 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 v indikovaných případech zavedením preventivních opatření a také modifikací ovlivnitelných rizikových faktorů, např. eliminací potenciálně nefrotoxické medikace.

Literatura

- 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.
- Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A et al. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 395–405.
- Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 211–219.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–2264.
- Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiologica* 2004; 52: 419–432.
- Brendan J, Barrett MB, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379–386.
- Soma VR, Cavusoglu E, Vidhun R et al. Contrast-associated nephropathy. *Heart Dis* 2002; 4: 372–379.
- Oudemans-van Straaten HM Contrast nephropathy, pathophysiology and prevention. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1054–1065.
- Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Harcourt 2003: 13–26, 215–216.
- Katholi RE, Woods WT jr, Taylor GJ et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64–71.
- Idée JM, Lancelot E, Pines E et al. Prophylaxis of iodinated contrast media-induced nephropathy: a pharmacological point of view. *Invest Radiol* 2004; 39: 155–170.
- Štípek S et al. Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a nemoci. 1. ed. Praha: Grada Publishing 2000, 77–92.
- Welch WJ, Tojo AB, Wilcox CS Roles of NO and oxygen radicals in tubuloglomerular feedback in SHR. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278(5): F769–F776.
- Liang M, Knox FG. Production and functional roles of nitric oxide in the proximal tubule. *Am J Physiol* 2000; 278: 47.
- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1461–1471.
- Schuck O, Tesař V, Teplan V. *Klinická nefrologie*. 1. ed. Praha: Medprint 1995: 266.
- 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.
- Harwood SM, Yaqoob MM, Allen DA. Caspase and calpain function in cell death: Bridging the gap between apoptosis and necrosis. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 415–431.
- Chertow GM. Prevention of radiocontrast nephropathy: Back to basics. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 2376–2377.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–499.
- Spinazzi A, Pozzi Mucelli R. Administration of iodinated contrast in patients with pre-existing renal failure. *Radiol Med (Torino)* 2004; 107: 88–97.
- Briguiori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 493–503.
- Haglund M, Hesselstrand R, Nyman U et al. Contrast-induced nephropathy after computer tomography. Hydration and adapted contrast media dosage for the best prophylaxis. *Lakartidningen* 2005; 102: 2864–2866, 2869–2870.
- Bader BD, Berger ED, Heede MB et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clinical Nephrology* 2004; 62: 1–7.
- The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists: Guidelines for Metformin Hydrochloride and Intravascular Contrast, 2006; http://www.ranzcr.edu.au/collegroups/reference/EBM/mhicm_guidelines.cfm
- McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; 21: 261–280.
- Stříbrná J, Peregrin JH, Teplan V. Radiocontrast induced nephropathy. *Prakt Lék* 2003; 83: 270–272.
- Bridges JM, Feldstein DA. Preventing contrast-induced nephropathy: a basic solution. *WMJ* 2005; 104: 9–10.
- Asher I, Hammerman A, Sthoeger Z. New usage for an old drug: acetylcysteine for contrast-induced nephropathy. *Harefuah* 2005; 144: 642–646; 675.
- Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 77–83.
- Birck R, Krzossok S, Markowetz F. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.
- Shjalansky SJ, Vu T, Pate GE et al. N-acetylcysteine for prevention of radiographic contrast material-induced nephropathy: is the intravenous route best? *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1095–1103.
- Vallero A, Cesano G, Pozzato M. Contrast nephropathy in cardiac procedures: No advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 529–533.
- Gomea VO, Poli De Figueredo, Caramori P. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy with an ionic low osmolality contrast medium: A multicentre clinical trial. *Heart* 2005; 91: 774–778.
- Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177–182.

MUDr. Darja Krusová, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: darja.krusova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 1. 2. 2006

Přijato po recenzi: 15. 5. 2006