

Kontrastová nefropatie a možnosti její prevence

V. Teplan^{1,2}

¹ *Klinika nefrologie Transplantcentra IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.*

² *Subkatedra nefrologie IPVZ Praha, vedoucí prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.*

Souhrn: Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (CIN) patří mezi závažné komplikace podání kontrastních látek, především u rizikových nemocných se sníženou renální funkcí. V prevenci je nutná předchozí znalost rizikových faktorů, v přípravě na vyšetření pak vysazení všech nefrotoických léků a adekvátní hydratace, nejlépe roztoky podanými intravenózně. Podpůrný účinek může mít i podávání bikarbonátu a N-acetylcysteinu. Ve snaze zabránit vzniku kontrastní látkou indukované nefropatie byl studován také trimetazidin, patřící mezi cytoprotektivní antiischemika používaná v léčbě anginy pectoris. Trimetazidin ovlivňuje reperfuzi na buněčné a mitochondriální úrovni, působí antioxidantně a metabolicky více mechanismy na buněčné úrovni. Nabízí se proto možnost využít těchto účinků i v profylaxi CIN. U závažných stavů a rizikových nemocných je možné využití hemofiltrace. Velmi významná je časná diagnostika ledvinového poškození, vedle stanovení sérového kreatininu se stále více uplatňuje užití časných močových markerů tubulárního poškození, především NGALu.

Klíčová slova: kontrastní látkou indukovaná nefropatie – rizikové nemocné – hydratace – trimetazidin – NGAL

Contrast nephropathy and prevention

Summary: Contrast-induced nephropathy (CIN) is a serious complication of radio-contrast vascular examination, mainly in high-risk patients with decreased renal function. In prevention, we have to know risk factors strongly influencing follow-up. All potential nephrotoxic drugs should be excluded. We recommend adequate intravenous hydration, supplemented individually with bicarbonate and N-acetylcystein. Studies designed to explore options in CIN prevention included trimetazidine (TMZ) belonging to cytoprotective antiischemic agents used in the treatment of angina pectoris. Trimetazidine affects reperfusion at the cellular and mitochondrial levels, and has antioxidant and metabolic activity via several mechanisms at the cellular level, that is, it shows characteristics making it a clear candidate for CIN prophylaxis. In serious cases hemofiltration could be used to help eliminate contrast solution as soon as possible. Beside serum creatinine, NGAL detected in urine may help in early diagnosis of tubular damage.

Key words: contrast-induced nephropathy – risk patients – hydration – trimetazidine – NGAL

Úvod

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (contrast-induced nephropathy – CIN) je v současné době 3. nejčastější příčinou akutního poškození a selhání ledvin u hospitalizovaných nemocných. Je způsobena hlavně vzrůstajícím počtem diagnostických a intervenčních radiologických vyšetření kontrastní látkou podanou rizikovým nemocným, u nichž často není známo, jakou mají renální funkci. Přes nižší nefrotoxicitu současně podávaných kontrastních látek se na rozvoji CIN uplatňuje řada dalších faktorů, z nichž nejdůležitější je zřejmě aktuální stav hydratace. Mezi další patří vyšší věk nemocných, užívání nefrotoických léků, diabetes mellitus s obezitou a srdeční selhání.

V poslední době byla publikována řada sdělení, ve kterých byly zkoušeny různé postupy k prevenci CIN [1,2].

Také se objevily studie o pozitivním vlivu cytoprotektivního antiischemika trimetazidinu, které se běžně používá v terapii anginy pectoris [3]. Tento příspěvek je pohledem nefrologa na danou problematiku.

Definice, epidemiologie a patogenese CIN

Jako CIN označujeme stav akutního zhoršení renální funkce definovaný zvýšením sérové koncentrace kreatininu o více než 44,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) či jeho zvýšení alespoň o 25 % oproti vstupní hodnotě. Ke zhoršení renální funkce dochází během 48–72 hod po podání kontrastní látky [4].

Incidence CIN není vzhledem k často asymptomatickému průběhu přesně známa. U běžné populace se vstupní hodnotou kreatininu < 135 $\mu\text{mol/l}$ se její výskyt udává kolem 0,6–2,3 % (na základě hlášení o nežádoucích účinn-

cích léků), skutečný výskyt však bude zřejmě vyšší (až 7–8 %) [5].

Preexistující renální dysfunkce představuje nejzávažnější rizikový faktor, některou z náhrad funkce ledvin je v důsledku CIN léčeno průměrně 0,4–0,8 % nemocných [6].

V patogenезi CIN se uplatňuje řada faktorů, především intrarenální vazokonstrikce a ischemie dřeně, přímý nefrotoický účinek kontrastní látky, oxidační stres a apoptóza [7].

Po aplikaci kontrastu se objevuje krátkodobá vazodilatace následovaná vazokonstrikcí na úrovni splachnicového řečiště s omezením přísunu kyslíku tubulárním buňkám ledvin s jejich hypoxemií. Vazokonstrikce způsobí i snížení perfuze glomerulů s poklesem glomerulární filtrace.

Nálož osmoticky aktivní kontrastní látky vede ke zvýšení diurézy (osmotická diuréza), aktivaci renin-angioten-

zinového systému RAS a adenosinových receptorů, což následně způsobí prohloubení ischemie ledvin [8]. Nejvíce postiženou oblastí je zevní vrstva dřevnaté části ledvin. Během delší ischemie ledvin a zvýšení intrarenálního katabolizmu dochází ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů. Roli zde hraje i acidóza, volumová deplece a snížená koncentrace magnezia. Většinou však nejde o akutní tubulární nekrózu v důsledku přímého cytotoxického poškození tubulárních buněk kontrastní látkou, ale o apoptózu s uvolněním některých proteinů plazmatické a mitochondriální membrány, včetně cytochromu C [9–11].

Rizikové faktory a rizikové skupiny nemocných

Incidence CIN se popisuje v literatuře v širokém rozmezí v závislosti na charakteru souboru nemocných a jejich rizikovém profilu. U rizikových skupin je však podstatně vyšší než u běžné populace a zvyšuje se na 20–38 %, u pacientů s hodnotou kreatininu > 440 μmol/l až na 50 %. U nejčastěji vyšetřované skupiny nemocných s mírnou až střední renální insuficiencí (CKD 2–3) tvoří 11–44 % [12].

V poslední době se zintenzivněla snaha o zlepšení prevence vzniku CIN. Rozšířilo se používání nových izo- či hypotonických kontrastních látek a snížila se jejich dávka při používání moderního technického vybavení. Na druhé straně výskyt CIN (v absolutních číslech) ve vyspělých zemích stoupá z důvodu zvyšujícího se množství výkonů. Existuje celá řada důkazů o tom, že u pacientů s CIN je vyšší riziko úmrtí než u pacientů, u kterých nedojde k vývoji CIN [13].

Rizikové faktory pro vznik CIN jsou rozděleny dle možnosti jejich ovlivnění [14,15].

Mezi **neovlivnitelné rizikové faktory** pro vznik CIN patří: preexistující renální poškození (především od stadia CKD 3); diabetes mellitus (diabetické nefropatie), obezita; srdeční selhání či stavy spojené s nízkým srdečním výde-

jem; věk (nad 75 let); transplantovaná ledvina.

Mezi **ovlivnitelné faktory** lze zařadit: typ podané kontrastní látky a její množství (nejlépe látky izotonické v množství do 70 ml); dehydratace; hypotenze, hypoxie a anémie; metabolické odchylky (hyponatremie, hypalbuminemie, hypokalemie); nefrotoxické léky (diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – ACEI, aminoglykosidy, nesteroidní antiflogistika, kalcineurinová imunosupresiva, chemoterapeutika, některá antitumorka, litium, bisfosfonáty); onemocnění spojená se zvýšením viskozity krve (paraprotein u mnohočetného myelomu, polyglobulie) či zvýšeně zatěžující tubulární aparát ledvin (nefrotický syndrom, jaterní cirhóza).

Možnosti prevence CIN Režimová a farmakologická opatření

Základním obecně přijímaným režimovým opatřením je **intravaskulární hydratace**. Je nutná kontinuální i.v. hydratace 12–24 hod rychlostí alespoň 1 ml/kg/hod (pokud to nemocný po stránce kardiální toleruje) před výkonem, a to fyziologickým či polovičním fyziologickým roztokem, stejně tak bezprostředně po výkonu po dobu 24–48 hod. U nemocných se sníženou renální funkcí a rozvíjející se metabolickou acidózou může být výhodné doplnit do roztoku bikarbonát v dávce 20–40 ml/l roztoku [16,17].

Dalším zásadním opatřením je **přerušování léčby** všemi nefrotoxickými a potenciálně nefrotoxickými léky. Jde především o nesteroidní antirevmatika, některá antibiotika (aminoglykosidy), ale také diuretika (furosemid i kalium-retenční diuretika), ACEI a sartany [18].

Z hlediska možného ovlivnění nepříznivého účinku kontrastních látek farmakologicky jsou zatím největší zkušenosti s podáním **N-acetylcysteinu** [19]. Předpokládá se jeho vazodilatační účinek v ledvinách při současném antiokidačním účinku. Zdá se, že jeho úči-

nek je nejvýraznější při parenterálním podání v dávce alespoň 2krát denně 1 200 mg i.v., a to především u rizikových nemocných při současném použití menšího množství kontrastní látky (50–80 ml).

Zajímavé je, že tam, kde nebyl prokázán účinek N-acetylcysteinu, bylo často podáno větší množství kontrastní látky a nebyla použita adekvátní prehydratace. Příznivý účinek N-acetylcysteinu lze proto očekávat u rizikových nemocných při současném použití menšího množství kontrastní látky a adekvátní pre- a posthydrataci. Zároveň jsou doporučovány jeho vyšší dávky (1 200 mg 2krát denně).

Podobně není rozhodnuto o přínosu použití **teofylinu**, i když zde je podstatně méně literárních údajů než u N-acetylcysteinu. Také o použití vysokých dávek **vitaminu C** (až 3 g 2 hod před výkonem a 2 g večer a ráno po výkonu) existují v prevenci CIN protikladné názory. Větší příjem kyseliny askorbové může totiž u disponovaných jedinců vyvolat vznik akutní oxalurie, event. až akutní oxalátové nefropatie. Po studii, která prokázala jeho účinek, byla následně publikována jiná studie, která projektivní účinek větší dávky vitaminu C zpochybnila [20]. Zajímavé jsou i informace o možném příznivém ovlivnění vývoje CIN u pacientů dlouhodobě léčených **statiny** [21]. Překvapivě neúspěchem skončilo použití renoprotektivních dávek **dopaminu** (zde je i otázka načasování), podobně jako jeho selektivního D₁-agonisty **fenoldopamu**, u kterých se předpokládal ochranný vazodilatační účinek v ledvinových kapilárách a malých cévách [22].

Do poměrně velké skupiny léků, které byly zkoušeny v prevenci CIN a nebyl u nich prokázán příznivý účinek, dále patří: **atriální natriuretický peptid**, **prostaglandin E1**, **blokátory kalciových kanálů** (nifedipin) a **L-arginin**.

Účinek trimetazidinu

Trimetazidin, 1-(2,3,4-trimetoxybenzyl)piperazin dihydrochlorid, je lékem

významně ovlivňujícím metabolickou podstatu ischemie buněk. Zatím je indikován hlavně u kardiologických nemocných k profylaxi anginy pectoris (přípravek Preductal MR®). Cytoprotektivní účinky se však uplatňují i u jiných forem ICHS a dle nálezů z poslední doby může mít příznivý vliv i při ischemickém poškození tubulárních buněk ledvin [23].

Trimetazidin je metabolický modulátor, který nemá žádné nepříznivé hemodynamické účinky, neovlivňuje srdeční frekvenci, krevní tlak ani stažlivost myokardu.

Podstatou jeho účinku je selektivní inhibice 3-ketoacyl-CoA-thiolázy (3-KAT) – enzymu β -oxidace mastných kyselin v mitochondriích. Výsledkem je parciální inhibice oxidace mastných kyselin a stimulace oxidace glukózy. Cytoprotektivní účinky trimetazidinu tak chrání proti důsledkům hypoxie. Trimetazidin dále brání poklesu intracelulární koncentrace ATP, zajišťuje adekvátní funkci iontových pump a pomáhá zachovat buněčnou homeostázu. Experimentálně bylo prokázáno, že trimetazidin významně inhibuje oxidaci mastných kyselin a stimuluje oxidaci glukózy. Oxidací mastných kyselin sice vzniká více ATP, ale oxidace glukózy je energeticky výhodnější [24].

Využití trimetazidinu k ochraně před CIN v klinické praxi u nefrologických nemocných

V experimentálních modelových studiích peritoneální dialýzy bylo prokázáno snížení markerů oxidačního stresu měřeného pomocí malondialdehydu, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a glutathionperoxidázy v peritoneálním dialyzátu po podávání trimetazidinu po dobu 4 týdnů [25]. Tento nálezní potvrdili Aygen et al u nemocných s chronickou renální insuficiencí [26]. V souboru 16 nemocných léčených hemodialýzou a dalších 16 nemocných na kontinuální peritoneální dialýze při podávání trimetazidinu v dávce 60 mg/den po dobu 6 měsíců potvrdili signifikantní pokles

plazmatického malondialdehydu jakožto parametru lipidové peroxidace, a to jak ve skupině léčené hemodialýzou, tak kontinuální peritoneální dialýzou ($p < 0,001$).

Metabolického účinku trimetazidinu k ochraně ledvinového parenchymu při koronarografii využili Onbasili et al v souboru 82 nemocných s lehkým stupněm snížení renálních funkcí (z celkového počtu bylo 46 diabetiků 2. typu) [3]. Studie byla randomizovaná a prospektivní a jejím primárním cílovým ukazatelem byl rozvoj CIN definovaný jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 44,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) či zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 25 % za 48 hod po podání kontrastní látky. Všichni nemocní měli podánu standardní pre-hydrataci 1 ml/kg/hod fyziologického roztoku počínaje 12 hod před výkonem a následnou post-hydrataci trvající též 12 hod ve stejné dávce. Kontrastní látkou byl ve všech případech přípravek Ultravist 300 (genericky iopromid, osmolalita 590 mmol/l, koncentrace jodu 320 mg/ml) v celkové dávce 224–240 ml.

Trimetazidin byl podáván perorálně v dávce 3krát denně 20 mg po dobu 72 hod počínaje 48 hod před kontrastním vyšetřením. Kromě sérové koncentrace kreatininu a počítané clearance kreatininu (dle Cockcrofta a Gaulta) byly vyšetřeny parametry celkové antioxidační kapacity. Při statistickém hodnocení byl prokázán signifikantní ochranný účinek trimetazidinu na renální funkci (ve srovnání s kontrolní skupinou, kde bylo zjištěno zvýšení sérové koncentrace kreatininu 2. den po vyšetření, hodnoty kreatininu se v souboru s trimetazidinem nezměnily). Rozdíly v hodnotách celkové antioxidační kapacity nebyly signifikantní. Kontrastní látkou indukovaná nefropatie byla zjištěna u jednoho ze 40 nemocných v trimetazidinové skupině (2,5 %), zatímco v kontrolní skupině byl výskyt 7 nemocných ze 42 (16,6 %).

Vedle těchto výsledků svědčí o příznivém účinku trimetazidinu i u nemoc-

ných po transplantaci ledviny studie Zoppa et al [27]. Ta potvrzuje příznivý účinek trimetazidinu při poškození transplantované ledviny po podávání kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin, tacrolimus). V další experimentální studii pak byl ukázán účinek trimetazidinu na snížení ischemickoreperfúzního poškození ledvin k transplantaci [28].

Hemoeliminační metody

Hemodialýza dokáže účinně odstranit kontrastní látku z krevního oběhu. V praxi však nemělo užití dialyzačních metod jednoznačně příznivý účinek na výskyt CIN, protože bylo většinou uskutečněno opožděně, a navíc bylo spojeno s ultrafiltrací, a tím s relativním zvýšením koncentrace cirkulující kontrastní látky. O něco příznivěji vychází ze srovnání použití hemofiltrace. Její užití u vysoce rizikových pacientů 6 hod před výkonem a 12–18 hod po výkonu spojeném s podáním kontrastní látky vedlo k redukci mortality a potřebě dialýzy v následném průběhu [29]. Na druhé straně vyžaduje provedení hemofiltrace zavedení dvojcestného centrálního žilního katetru a podávání heparinu. Metoda proto není pro běžnou klinickou praxi rutinně použitelná a měla by být vyhrazena pro speciální případy. Její účinnost je tím větší, čím časněji po podání kontrastní látky je použita (ideálně do 30 min).

Souhrnné doporučení a závěr

Problematika poškození ledvin kontrastními látkami při RTG vyšetřeních se dostala opět do popředí zájmu v posledním desetiletí, a to v souvislosti s velkým nárůstem počtu vyšetření formou koronografie, CT-angiografie, MR-angiografie, DSA apod. Ačkoli se užívají méně toxické látky a klasická RTG vyšetření, jako je např. vylučovací urografie, se téměř neprovádějí, užívá se značné množství kontrastní látky především při koronografiích u kardiologicky nemocných, ale i při CT-angiografiích či MR-angiografiích u dalších

skupin nemocných. Závažné je zvláště to, že často nejsou známy údaje týkající se renálních funkcí a pacienti jsou starší a polymorbidní. Řada vyšetření je navíc prováděna ambulantně a nemocní s možným poškozením ledvin nejsou ani následně nefrologicky kontrolováni. Nezřídka je pak překvapením až akutní poškození ledvin, či dokonce akutní selhání ledvin s rozvojem klinické symptomatologie a ohrožením života nemocných, např. hyperkalemií či uremickou perikarditidou.

Doporučení pro prevenci vzniku CIN spočívají v dobré hydrataci pacientů před podáním kontrastní látky a v období těsně po jejím podání. Současně se snažíme o podání co nejmenšího množství kontrastu. U rizikových pacientů (se sníženou renální funkcí) je pak nutné použít modernější, ale také dražší izoosmolární kontrastní látky (např. iodixanol). U pacientů s těžkou renální insuficiencí (glomerulární filtrace < 30 ml/min) by se mělo zvážit použití časné kontinuální hemofiltrace. Doplnění hydratace podáváním bikarbonátu sodného nebo N-acetylcysteinu není sice dosud jednoznačně přijímáno, ale pro relativní dostupnost a absenci nežádoucích účinků se vyskytuje v algoritmech postupů řady pracovišť.

Ačkoli je mechanismus CIN multifaktoriální, je nepochybné, že trimetazidin je účinný antiischemický lék s antioxidačním účinkem a může významně přispět k ochraně ledvinového parenchymu před poškozením. Jako lék ovlivňující anginózní obtíže může u nemocných, kteří jej z tohoto důvodu dlouhodobě užívají, též snížit poškození ledvin při podání kontrastní látky při koronarografii. A lze jej též začít podávat, dle studie Onbasiliho i našich zatím pilotních zkušeností, minimálně 72 hod před výkonem při doplnění plnou hydratací.

Velmi významná je i časná diagnostika ledvinového poškození. Vzhledem k laboratornímu opoždění vzestupu sérového kreatininu získává stále větší význam užití nových markerů renálního poškození stanovených v moči, především rychle

se rozšiřující stanovení NGAL (neutrofilní gelatinázou asociovaného lipokalinu). Bezprostřední léčebná opatření jsou proto možná již v řádu hodin po vyšetření, a jsou proto výrazně účinnější. Diagnostika zhoršení renálních funkcí pomocí sérového kreatininu má totiž opoždění 24–48 hod. V této době může být již rozvinuto závažné poškození tubulárních buněk s následující oligoanurií a nutností dialyzační léčby.

Literatura

- Šochman J Poškození ledvin kontrastními látkami. In: Teplan V et al. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně. Praha: Grada 2010: 303–324.
- Zemánek D. Kontrastem navozená nefropatie. *Cor Vasa* 2009; 51 (Suppl 1): 69–73.
- Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 698–702.
- Mehran R, Nikolsky E Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006; 100: S11–S15.
- Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605–610.
- Barrett BJ, Parfrey PS Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379–386.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
- Katholi RE, Woods Jr WT, Tailor GJ et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64–71.
- Zager RA, Johnson AC, Hanson SY Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int* 2003; 64: 128–139.
- 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.
- Caldicott WJ, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970; 5: 539–547.
- Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1451–1458.
- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237–1242.
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489–1494.
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515–1519.
- Lindsay J, Canos DA, Apple S et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patient with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 338–343.
- Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038–1046.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–336.
- 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.
- Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837–2842.
- Khanal S, Attallah N, Smith DE et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005; 118: 843–849.
- Stone GW, McCullough P, Tumulim J et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284–2291.
- Marzili M Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 661–672.
- Teplan V. Možnost prevence kontrastní látkou indukované nefropatie po koronarografii trimetazidinem: příspěvek nefrologa. *Cor Vasa* 2011; 53: 1–3.
- Gunal AI, Celiker H, Ustundag B et al. The effect of oxidative stress inhibition with trimetazidine on the peritoneal alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *J Nephrol* 2003; 16: 225–230.
- Aygen B, Celiker H, Dogukan A et al. The effect of trimetazidine on lipid peroxidation with endstage renal disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 757–760.
- Zoppo A, Faggiotto A, Redaelli L et al. Trimetazidine counteracts tacrolimus nephrotoxicity in a hypertensive liver transplant patients. *Transplantation* 1999; 68: 1211–1215.
- Singh D, Chopra K. Effect of trimetazidine on ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol Res* 2004; 50: 623–629.
- Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radio contrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

www.ikem.cz

email: vladimir.teplan@ikem.cz

Doručeno do redakce: 25. 5. 2012