

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie a dlouhodobé nežádoucí účinky: příčina a důsledky

McCullough PA. Commentary: contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3578–3579.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (contrast induced nephropathy – CIN) patří mezi závažné komplikace koronární angiografie, která tak může být spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou, nutností krátkodobé hemodialýzy, prodloužením hospitalizace i trvalým poškozením renálních funkcí. V roce 2009 publikoval Solomon a spol. výsledky studie CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients). Jde o randomizovanou multicentrickou (25 center), dvojitě zaslepenou studii s paralelními skupinami sledování, v níž se srovnával účinek izoosmolární kontrastní látky iodixanolu (210 pacientů) a nížkoosmotické kontrastní látky iopamidolu (204 pacientů) u nemocných se sníženou renální funkcí (eGFR v průměru 50 ml/min/1,73 m², 41 % diabetiků) po provedené koronarografii. Primárním cílem studie bylo – v souladu s definicí CIN – sledování bezprostředního účinku kontrastních látek na renální funkci, definovanou jakou zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) v průběhu prvních 45–120 hodin po výkonu. Zjištěný počet případů byl významně nižší než předpokládaných 15 %, a to 6,7 % u iodixanolu a 4,4 % u iopamidolu (rozdíl mezi oběma skupinami $p = 0,39$). Při dalším sledování po dobu celkem pěti dní nebyly zachyceny žádné další významné komplikace. Při dlouhodobém sledování, tj. od pátého dne po dobu jednoho roku u 294 ze 414 původně zařazených (71 %), však byly celkem u 38 případů zachyceny závažné kardiovaskulární komplikace, mozkové cévní příhody a selhání funkce ledvin. Je tedy zřejmé, že koronární arteriografie u této rizikové skupiny nemocných představuje závažné dlouhodobé riziko. Navíc nemělo v této skupině po koronarografii 60 % nemocných žádnou další koronární intervenci a 11 % nevykazovalo ani postižení koronárních tepen. Většina nemocných tedy nebyla indikována k invazivnímu výkonu a podání velkého množství kontrastní látky pro ně představuje významné riziko. To platilo zvláště ve vyšší věkové skupině (nad 65 let u diabetiků). Dále je zřejmé, že monitorace renální funkce u této skupiny rizikových nemocných

po koronarografiích musí být dlouhodobá, minimálně jeden rok. Autor dále definuje algoritmus kardiologického vyšetření s tím, že o indikaci ke koronarografii by se mělo rozhodnout až po zvážení celkového rizika pro jednotlivé nemocné (ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory).

Mezi ovlivnitelné faktory patří: typ podané kontrastní látky a její množství (nejlépe látky izotonické v množství do 70 ml); dehydratace; hypotenze, hypoxie a anémie; metabolické odchylky (hyponatremie, hypalbuminémie, hypokalémie); nefrotoxické léky (diuretika, inhibitory ACE, blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, aminoglykosidy, nesteroidní antiflogistika, kalcineurinová imunosupresiva, nefrotoxická chemoterapeutika, některá antimykotika, lithium, bisfosfonáty); onemocnění spojená se zvýšením viskozity krve (paraprotein u mnohočetného myelomu, polyglobulie) či zvýšená zátěž tubulárního aparátu ledvin při velké proteinurii (nefrotický syndrom).

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory pro vznik CIN patří: preexistující renální poškození (především od stadia CKD 3); diabetes mellitus (event. diabetické nefropatie), obezita, nefroskleróza; srdeční selhání či stavy spojené s nízkým srdečním výdejem; věk (> 75 let); transplantovaná ledvina.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie je v dnešní době třetí nejčastější příčina akutního poškození až selhání ledvin u hospitalizovaných nemocných. Její hlavní příčinou je vzrůstající počet diagnostických a intervenčních radiologických vyšetření kontrastní látkou podanou ve větším množství (200–300 ml) nemocným, o nichž často nevíme, jakou mají renální funkci. Na rozvoji CIN se kromě vlastních kontrastních látek, které mají dnes i nižší nefrotoxicitu, uplatňuje řada dalších faktorů, z nichž nejdůležitější je aktuální stav hydratace. Mezi další patří vyšší věk nemocných, užívání nefrotoxických léků a přítomnost diabetes mellitus.

Jako CIN označujeme stav akutního zhoršení renální funkce definovaný zvýšením sérové koncentrace kreatininu o více než 44,2 μmol/l (0,5 mg/dl) či jeho zvýšení alespoň o 25 % oproti vstupní hodnotě. Ke zhoršení renální funkce dochází během 48–72 hodin po podání kontrastní látky.

Vzhledem k tomu, že CIN často probíhá asymptoticky, není její incidence přesně známa. U běžné populace se vstupní koncentrací kreatininu < 135 μmol/l se její výskyt udává v rozmezí 0,6–2,3 % (na základě hlášení o nežádoucích účincích léků) (Solomon et al., 2009), skutečný výskyt však bude vyšší (7–8 %). U rizikových nemocných se incidence zvyšuje na 20–38 %, u pacientů s kreatininem > 440 μmol/l až na 50 % (Ryšavá et al., 2008). U nejčastěji vyšetřované skupiny nemocných s mírnou až střední renální insuficiencí (CKD 2–3) tvoří 11–44 %. Preexistující renální dysfunkce představuje nejzávažnější rizikový faktor. Některou z náhrad funkce ledvin je v důsledku CIN léčeno průměrně 0,4–0,8 % nemocných.

V patogenezi CIN se uplatňuje řada faktorů, především intrarenální vazokonstrikce a ischemie dřeně, přímý nefrotoxický účinek kontrastní látky, oxidační stres a apoptóza. Po aplikaci kontrastní látky se objevuje krátkodobá vazodilatace následovaná vazokonstrikcí na úrovni splachnického řečiště s omezením přísunu kyslíku tubulárním buňkám ledvin s jejich hypoxémií. Vazokonstrikce způsobí i snížení perfuze glomerulů s poklesem glomerulární filtrace. Nálož osmoticky aktivní kontrastní látky vede ke zvýšení diurézy (osmotická diuréza), akti-

vaci systému RAS a adenosinových receptorů, což následně způsobí prohloubení ischemie ledvin. Nejvíce postiženou oblastí je zevní vrstva dřevnaté části ledvin. Během delší ischemie ledvin a zvýšení intrarenálního katabolismu 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. Vzhledem ke zvyšujícímu se riziku poškození ledvinné tkáně u rizikových kardiologických nemocných (cévní změny, chronická ischemizace ledvinné tkáně, diabetes mellitus apod.) je stále v popředí otázka, jak v širokém měřítku klinické praxe ochránit ledvinný parenchym před jeho poškozením kontrastní látkou. Vedle již známých postupů adekvátní hydratace před vyšetřením a po něm se jako velmi perspektivní jeví podávání trimetazidinu (Preductal).

Trimetazidin, 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-piperazidin dihydrochlorid, je relativně nové farmakum významně ovlivňující metabolickou podstatu ischemie buněk. Zatím je indikován hlavně u kardiologických nemocných k profylaxi anginy pectoris. 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. Podstatou účinku trimetazidinu (TMZ) je selektivní inhibice 3-ketoacyl-CoA-thiolázy (3-KAT) – enzymu β -oxidace mastných kyselin v mitochondriích. Výsledkem je parciální inhibice oxidace mastných kyselin (MK) a stimulace oxidace glukózy. Cytoprotektivní účinky TMZ 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 TMZ významně inhibuje oxidaci MK a stimuluje oxidaci glukózy. Oxidací MK sice vzniká více ATP, ale oxidace glukózy je energeticky výhodnější. Metabolického účinku TMZ k ochraně ledvinného parenchymu při koronarografii využili např. Onbasili a spol. v souboru 82 nemocných s lehkým stupněm snížení renálních funkcí (z celkového počtu bylo 46 diabetiků 2. typu). Studie byla randomizovaná a prospektivní a jejím primárním cílem byl rozvoj CIN definovaný jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 0,5 mg/dl (44,2 μ mol/l) či její zvýšení o 25 % za 48 hodin po podání kontrastní látky. Všem nemocným byla podána standardní prehydratace (1 ml/kg/h fyziologického roztoku) počínající 12 hodin před výkonem a následná posthydratace trvající též 12 hodin 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 20 mg třikrát denně po dobu 72 hodin počínaje 48 h před vyšetřením kontrastní látkou. Vedle sérové koncentrace kreatininu a počítané clearance kreatininu (dle Cockcrofta a Gaulta) byly vyšetřeny parametry celkové antioxidační kapacity (TAC). Při statistickém hodnocení byl prokázán signifikantní ochranný účinek TMZ na renální funkci (ve srovnání s kontrolní skupinou, kde bylo zjištěno zvýšení kreatininu v séru druhý den po vyšetření, hodnoty kreatininu se v souboru s TMZ nezměnily). Rozdíly v hodnotách TAC nebyly signifikantní. CIN byla zjištěna u jednoho ze čtyřiceti nemocných ve skupině TMZ (2,5 %), zatímco v kontrolní skupině u sedmi nemocných ze 42 (16,6 %).

Ačkoli je mechanismus CIN multifaktoriální, je nepochybné, že TMZ jako významný antiischemický lék s antioxidačním

účinkem může velmi významně ochránit buňky ledvinného parenchymu před poškozením. Vedle uvedené studie o tom svědčí i studie potvrzující příznivý účinek TMZ při poškození ledvin při podávání kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin, tacrolimus) po transplantaci či pozitivní účinek při snížení ischemicko-reperfuzního poškození ledvin k transplantaci.

Literatura

- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology and patients at risk. *Kidney Int* 2006;69(Suppl):S11–S15.
- Onbasili AO, Yenicirglu Y, Agaoglu P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93:698–702.
- Ryšavá R, Rychlík I, Nehézová K. Nefrotoxicita kontrastních látek. *Med Prom* 2008;9 (Suppl 1):48–53.
- Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *J Am Soc Nephrol* 2009;4:1162–1169.