

Kontrastem vyvolané akutní poškození ledvin – nový přístup na obzoru?

Markota D, Markota I, Starcevic B, Tomic M, Prskalo Z, Brizic I. Prevention of contrast-induced nephropathy with Na/K citrate. Eur Heart J 2013;34:2362–2367.

Incidence kontrastní látkou vyvolaného akutního poškození ledvin (CI-AKI) ve všeobecné populaci s normální funkcí ledvin je nízká (2 %), ale nápadně stoupá s přítomností rizikových faktorů (choroby ledvin, diabetes mellitus, srdeční selhání, šok apod.), u nichž může dosáhnout až 25 %. Je třetí nejčastější příčinou AKI u hospitalizovaných pacientů. Rozvoj CI-AKI je spojen s delší hospitalizací, vyšším výskytem komplikací, úmrtností a nákladností péče. Opatření, jimž lze přisoudit prokázaný preventivní význam, zahrnují

parenterální hydrataci, maximální redukci objemu podané kontrastní látky a používání nízké- nebo izoosmolárních látek. Ve všech ostatních případech existuje značná nejednotnost závěrů klinických studií (N-acetylcystein, bikarbonát, teofylin, fenoldopam, hemofiltrace nebo hemodialýza). Jednou ze stále zkoumaných farmakologických strategií je alkalizace moči. Cílem je snížit tvorbu a toxické působení volných kyslíkových radikálů, které po expozici kontrastem vznikají. K/Na citrát je bezpečný a dobře tolerovaný přípravek používaný k alkalizaci moči u pacientů s nefrolitiázou (konkrementy cystinové, urátové, kalciové, při hypocitraturii). Dosud však nebyl testován v souvislosti s prevencí CI-AKI. Markota a spol. jsou prvními autory, kteří studovali, zda přidání Na/K citrátu ke standardní hydrataci snižuje výskyt CI-AKI u pacientů podstupujících koronární angiografii. Do prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studie, provedené v jednom univerzitním centru, bylo zahrnuto 232 pacientů (průměrný věk 62 let). Přes 70 % pacientů mělo diabetes mellitus a méně než 25 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGF) < 60 ml/min/1,73 m². Vylučovací kritéria zahrnovala chronické selhání ledvin (GF < 15 ml/min), AKI, plicní otok, mnohočetný myelom, dehydrataci nebo krvácení před koronarografií, anamnézu alergické reakce na kontrastní látku nebo kontrastní vyšetření v předchozích sedmi dnech, podání nefrotoxických látek, N-acetylcysteinu, teofylinu, fenoldopamu, manitolu nebo bikarbonátu v předchozích 48 hodinách. Pacienti byli randomizováni k p.o. podání 5 g Na/K citrátu (Uralyt U, Madaus granulát, Germany) rozpuštěného ve 200 ml vody (n = 100) nebo vody samotné (n = 102). Roztok byl podán jednu hodinu před koronarografií a čtyři hodiny po vyšetření. Primárním cílovým ukazatelem studie byl rozvoj CI-AKI, definovaný > 25% zvýšením sérové koncentrace kreatininu a/nebo > 25% snížením eGF a/nebo vzestupem sérové koncentrace kreatininu o $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ v průběhu 48 hodin po podání kontrastu. Sekundárním cílovým ukazatelem byla maximální hodnota kreatininu v prvních 48 hodinách od koronarografie. Ve srovnání s kontrolní skupinou byla incidence CI-AKI významně nižší u pacientů užívajících Na/K citrát (21 % vs. 4 %; p = 0,0001). Absolutní rozdíl v sérových koncentracích kreatininu byl rovněž nižší v intervenované skupině (1,47 vs. 9,45 $\mu\text{mol/l}$; p < 0,001). Podobně tomu bylo i v případě eGR (-0,06 vs. -8,83 ml/min/1,73 m²). U pacientů, u nichž se vyvinulo CI-AKI, bylo pH moči nižší ve srovnání s pacienty bez rozvoje CI-AKI (5,54 vs. 5,89; p = 0,009). Pacienti léčení Na/K citrátem měli významně vyšší pH moči, měřené bezprostředně před angiografií (6,93 vs. 5,86; p < 0,001). Změny sérového kreatininu významně korelovaly s hodnotou pH moči bezprostředně před vyšetřením (r = -0,348; CI -0,46-0,22; p < 0,001). Post hoc analýza ukázala více než 80% snížení relativního rizika CI-AKI u pacientů s pH moči < 6 v době angiografie ve srovnání s pH > 6. Autoři uzavírají, že přidání Na/K citrátu ke standardním opatřením je účinným, jednoduchým a ekonomickým nástrojem ke snížení výskytu CI-AKI.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Tubulární poranění způsobené cytotoxickým působením volných kyslíkových radikálů je pravděpodobnou součástí patogeneze CI-AKI. Alkalizace moči může teoreticky produkci těchto radikálů příznivě ovlivnit. Proto řada studií a následných metaanalýz zkoumala, zda je bikarbonát sodný účinnější v prevenci CI-AKI ve srovnání s fyziologickým roztokem. Výsledky však byly až dosud značně heterogenní, připisované velké variabilitě ve velikosti studií, rozdílnosti léčebného účinku a publikačním bias (Bral et al., 2009). Patofyziologický koncept si však zachovává

racionální podklad. Slibné výsledky komentované studie však musejí být interpretovány v kontextu jejich limitů (Coca, 2013). Její vnitřní validitu mohlo negativně ovlivnit krátké trvání studie (48 h), neúplné stadium sledování (13 % randomizovaných pacientů bylo vyloučeno), neúmyslné odslepení pacientů kvůli barvě a chuti citrátového roztoku a absence intention-to-treat analýzy. Právě tyto nedostatky byly v případě studií s bikarbonátem pojmenovány jako klíčové determinanty pozitivivity nebo negativity výsledků (Zoungas et al., 2009). Nedostatky se týkají i externí validity (tj. potenciálu zevšeobecnění výsledků). Patří mezi ně skutečnost, že studie byla provedena v jednom centru, v kontrolní skupině byla relativně vysoká incidence CI-AKI (21 %) a pouze méně než 25 % pacientů mělo eGF < 60 ml/min. Je škoda, že studie nezahrnovala třetí skupinu, léčenou roztokem bikarbonátu. Komentovaná studie rovněž nedává svým uspořádáním odpověď na otázku, jaké je ideální načasování podávání citrátu, tj. jak odchýlení od jedné hodiny pre-procedurálně ovlivní úspěšnost/účinnost alkalizace moči. V neposlední řadě je zarážející dosažená 80% redukce relativního rizika CI-AKI při podávání citrátu. Takový rozměr účinku je obvykle příliš dobrý, než aby byl skutečný (Chertow et al., 2006). Je tedy zřejmé, že před implementací jednoduchého a koncepčně jistě plausibilního způsobu prevence CI-AKI jsou zapotřebí větší multicentrické studie vysoké kvality. Do té doby nám nezbyvá, než se řídit recentními doporučeními KDIGO (KDIGO 2012).

Literatura

- Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1584.
- Coca S, ACP Journal Club. Adding Na/K citrate to standard hydration reduced CIN in patients having coronary angiography. *Ann Intern Med* 2013;158:JC9.
- Chertow GM, Palevsky PM, Greene T. Studying the prevention of acute kidney injury: lessons from an 18th-century mathematician. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1124-1127.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631-638.