

Pokontrastna nefropatija priporočila za uporabo kontrastnih sredstev

Contrast induced nephropathy (CIN) consensus statements for use of contrast media

Saša Rudolf
Jamal Naji
Jože Matela

Oddelek za Radiologijo
Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska 5
2000 Maribor

Ključne besede

pokontrastna nefropatija, dejavniki
tveganja, preventivni ukrepi

Key Words

contrast-induced nephropathy, risk
factors, preventiv measures

Izvleček

Pokontrastna nefropatija - CIN je pogost in potencialno resen zaplet, ki se pojavi po uporabi jodovega kontrastnega sredstva, pri bolnikih s tveganjem za akutno okvaro ledvic. Predstavlja pomemben vzrok bolnišnično pridobljenih akutnih odpovedi ledvic, približno 11 % primerov. Evropsko združenje za urogenitalno radiologijo (ESUR) definira CIN kot poslabšanje ledvične funkcije (porast serumskega kreatinina za > 25 % oz. 44.2 $\mu\text{mol/l}$) znotraj 3 dni po intravaskularni uporabi kontrastnega sredstva, brez druge znane etiologije. Akutna ledvična odpoved je običajno prehodna, občasno je potrebna dializa, v posameznih primerih lahko pride do trajne okvare ledvic.

Leta 2004 je bila ustanovljena delovna skupina 2 radiologov, 2 kardiologov in 2 nefrologov iz Evrope in ZDA. Skupina je imela nalogo, sistematično pregledati vse do tedaj objavljene dokaze o CIN ter nato, na osnovi zbranih dokazov in mnenj strokovnjakov iz klinične prakse, izdelati priporočila in algoritem ukrepov uporabe kontrastnih sredstev pri rizičnih bolnikih.

Abstract

Contrast - induced nephropathy (CIN) is a common and potentially serious complication that can follow the administration of iodinated contrast media to patients at risk of acute renal injury. It is an important cause of hospital - acquired renal failure, responsible for approximately 11 % of cases. The European Society of Urogenital Radiology (ESUR) defines CIN as impairment in renal function (an increase in serum creatinine by > 25 % or 44.2 $\mu\text{mol/l}$) within 3 days after intravascular administration of contrast medium, without alternative etiology. The acute renal failure observed after the administration of contrast media is usually transient, but it can be severe enough to require dialysis and in some cases can lead to permanent renal damage.

In year 2004 CIN Consensus Working Panel was established, comprised 2 radiologists, 2 cardiologists, and 2 nephrologists practicing in Europe and the United States. The group systematically reviewed the published evidence on CIN and used this, together with expert opinion drawn from clinical practice, to compile a series of consensus statements and management algorithm.

Epidemiologija

Podatki o incidenci CIN v literaturi so zelo variabilni, odvisni od zajete populacije bolnikov ter pridruženih rizičnih dejavnikov. Na incidenco pomembno vpliva kriterij same definicije CIN. V opravljenih kliničnih študijah je največkrat definiran kot porast serumskega kreatinina za najmanj 0.5 mg/dl (44.2 μ mol/l) oz. relativni porast izhodiščne vrednosti serumskega kreatinina za 25 %, znotraj 48 ur po posegu z uporabo kontrastnega sredstva. Po definiciji ESUR se poslabšanje ledvične funkcije pojavi znotraj 3 dni po aplikaciji jodnega kontrastnega sredstva v odsotnosti drugih vzrokov. Splošna incidenca je v zadnjih 10 letih upadla iz ~15 % na ~7 %. Predvsem zaradi večje ozaveščenosti, upoštevanja preventivnih ukrepov ter uporabe novejših jodovih kontrastnih sredstev. Vendar so številni primeri CIN posledica vse več posegov z uporabo kontrastnih sredstev, tako v diagnostične kot terapevtske namene. CIN po intravaskularni uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva predstavlja tretji najpogostejši v bolnišnici pridobljeni vzrok akutne odpovedi ledvic (za zmanjšano ledvično perfuzijo in uporabo nefrotoksičnih zdravil). Stopnja umrljivosti pri bolnikih z CIN je 14 % (2). Praktično enake podatke zasledimo v študijah objavljenih veliko prej (1983), s to razliko, da je sedaj veliko več primerov povezanih s koronarografijami in manj z ostalimi angiografijami (3). V splošni populaciji se CIN pojavlja v 0.6 - 2.3 %, pri bolnikih s tveganjem pa v 3.3 - 26 % po rentgenskem slikanju z kontrastnim sredstvom (4). Pri bolnikih s številnimi dejavniki tveganja je incidenca znatno višja in sicer 50 % in več (5).

Do poslabšanja ledvične funkcije po radiološkem posegu z uporabo kontrastnega sredstva lahko pride tudi zaradi holesterolskih embolizmov. Ledvična odpoved, kot posledica embolije s holesterolskimi plaki, se tipično pojavi pri starejših bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo, spremljajočimi rizičnimi dejavniki ter znaki. Poslabšanje ledvične funkcije je v tem primeru blago in asimptomatsko, lahko pa življenje ogrožajoče v sklopu več - organske odpovedi. Do upada funkcije ledvic pride značilno znotraj 3 - 8 tednov, za razliko od CIN, vendar je poslabšanje lahko tudi akutno oz. hiperakutno.

CIN je povezan z višjo stopnjo umrljivosti za časa hospitalizacije ter leto po posegu. V retrospektivni analizi, ki je zajela 7,586 bolnikov, je pri 3.3 % bolnikov prišlo do CIN po izpostavljenosti kontrastnemu sredstvu. Bolnišnična umrljivost teh bolnikov je bila 22 % v primerjavi z 1.4 % med ostalimi bolniki, ter ostala pomembno višja po 1 letu, z 12 % pri bolnikih z CIN in 3.7 % pri ostalih bolnikih (6). V večini primerov se

CIN kaže kot prehodno poslabšanje ledvične funkcije, pri majhnem številu bolnikov je potrebna dializa <1 %. Največkrat gre za bolnike s pridruženimi več dejavniki tveganja za nastanek CIN. Stopnja umrljivosti teh bolnikov je celo 35.7 % ter po dveh letih 81.2 % (7).

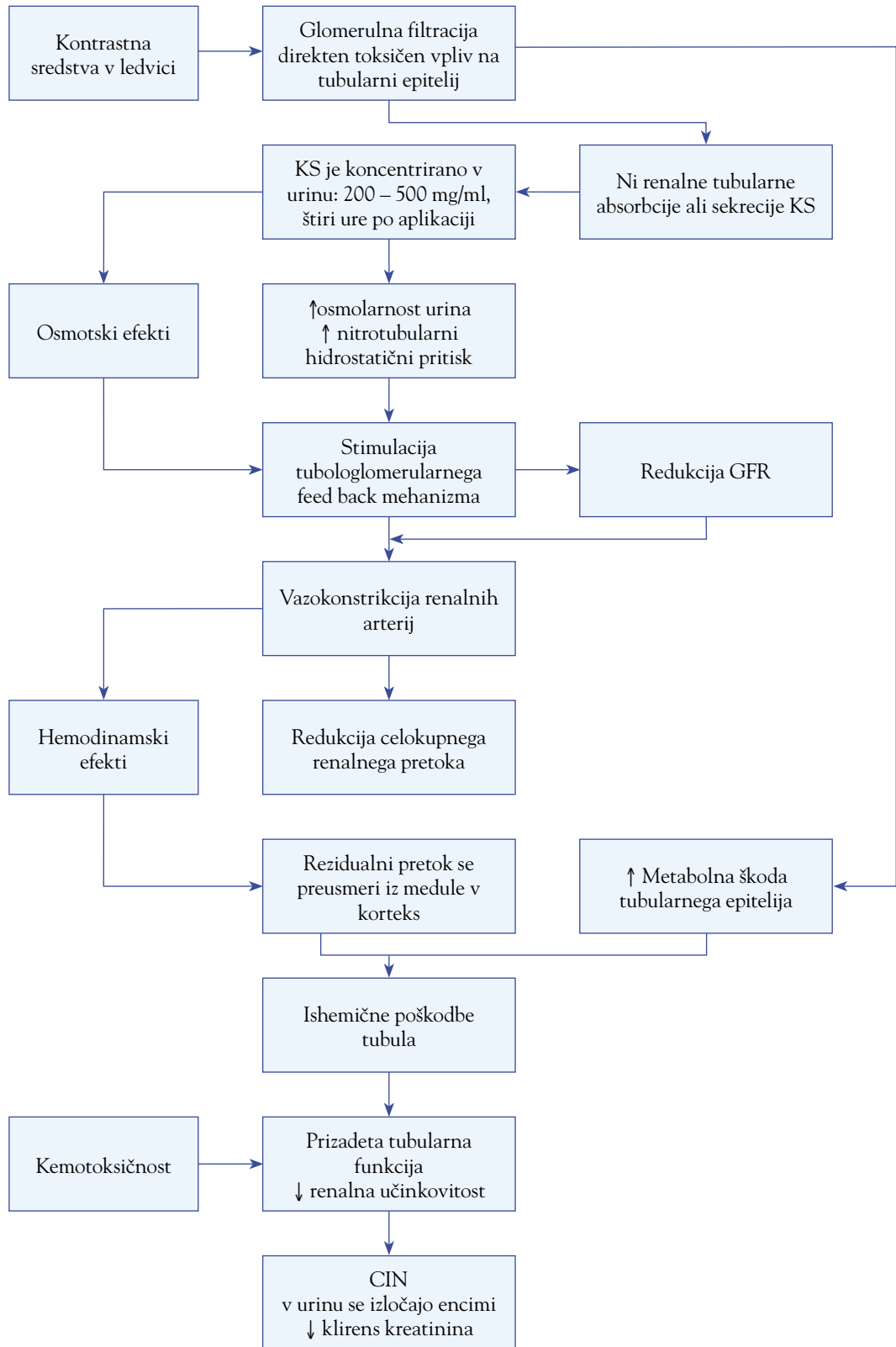
Patofiziologija nastanka CIN

Mehanizem nastanka CIN je zapleten in ne povsem pojasnjen. Zelo malo je znanega o številnih mehanizmih na nivoju celice, vsekakor pa je v patogenezo CIN vključenih več faktorjev: vazokonstrikcija s posledičnim zmanjšanjem pretoka krvi skozi ledvice, hipoksija ledvične sredice, oksidativni stres ter neposredni toksični učinek kontrastnega sredstva na celice ledvičnih tubulov. Vsi do sedaj znani izsledki raziskav so rezultat študij opravljenih na živalih in in vitro.

V številnih poskusih so po aplikaciji kontrastnega sredstva dokazali takojšno vazokonstrikcijo in zmanjšanje pretoka krvi skozi ledvice. Pri poskusih na živalih z visoko osmolarnim kontrastnim sredstvom je prišlo do dolgotrajne vazokonstrikcije renalnih arterij. Čeprav sam mehanizem te vazokonstrikcije ni povsem jassen je bila dokazana vloga vtoka kalcijevih ionov. Po premedikaciji z blokatorji kalcijevih kanalčkov (verapamil, diltiazem) je bila vazokonstrikcija pomembno manjša (8). Pretok skozi ledvično skorjo se je ob tem povečal za 20 %, medtem ko se je pretok skozi sredico zmanjšal za 40 %. Posledično je bil doprinos kisika v sredico za 60 % nižji. Sredica je zaradi visoke stopnje metabolne aktivnosti posebej občutljiva za ishemijo. Hkrati z zmanjšano perfuzijo, kontrastna sredstva blokirajo pomembne poti vazodilatacije in autoregulacije, preko inhibicije sinteze NO. Celice so izpostavljene večjemu oksidativnemu stresu, nastanek kisikovih prostih radikalov preseže rezerve antioksidantov. Sposobnost kompenzacije oksidativnega stresa se s starostjo zmanjša, kar naj bi pojasnilo povečano tveganje za nastanek CIN pri starejših bolnikih. Kontrastna sredstva, še posebej visoko osmolarna, povzročijo močno osmotsko diurezo. Izpostavljenost ledvičnega tkiva visokemu osmotskemu bremenu privede do histopatoloških sprememb imenovanih osmotska nefroza. Spremembe se najpogosteje kažejo s fokalno ali difuzno vakuolizacijo proksimalnih tubulov ali nekrozo.

V primeru angiografskih posegov na aorti ali ledvičnih arterijah lahko pride do poslabšanja ledvične funkcije kot posledice holesterolne embolije. V tem primeru bolniki običajno niso oligurični, prav tako v urinu ne bo prisotnih znakov akutne tubularne nekroze. Značilno bomo pri teh bolnikih našli ekstrare-

Mehanizem nastanka CIN:



nalne znake holesterolne embolije: livedo reticularis, petehije, infarkt ali gangreno prstov, periferno eozinofilijo, povišano sedimentacijo. Na embolijo moramo pomisliti tudi v primeru več-organske odpovedi, ki se pojavi takoj po arterijski kateterizaciji (9).

Ocena funkcije ledvic

Verjetnost nastanka CIN pri bolnikih z okvaro ledvic je pomembno višja kot pri ostali populaciji, še posebej, kadar gre za pridružen diabetes. Pomembno je, pred samo uporabo jodovega kontrastnega sredstva, oceniti funkcijo ledvic z izmero koncentracije serumskega kreatinina, klirensa kreatinina ali stopnjo glomerulne filtracije (GFR).

Tveganje za nastanek CIN je nizko in relativno konstantno pri koncentraciji kreatinina v serumu do 106 $\mu\text{mol/l}$, nakar prične pomembno naraščati. Tveganje je povečano in klinično pomembno pri vrednostih kreatinina v serumu:

- $\geq 114.9 \mu\text{mol/l}$ pri moških ter
- $\geq 88.4 \mu\text{mol/l}$ pri ženskah;

oz. pri ocenjeni glomerulni filtraciji:

- $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min na } 1.73 \text{ m}^2$.

Stopnja glomerulne filtracije predstavlja najboljši parameter za oceno funkcije ledvic. Določimo jo z merjenjem izločanja inulina preko ledvic, ki se prosto filtrira v glomerulih in ne reabsorbira ali secernira v tubulih. V praksi dokaj zanesljivo oceno GFR (eGFR) dobimo z izračunom klirensa kreatinina, vendar je ta ocena le približna. Sama vrednost serumskega kreatinina namreč ni zanesljiv indikator funkcije ledvic. Nanjo vpliva več faktorjev kot samo glomerulna filtracija kreatinina, vključno z dieto, mišično maso, spolom. Do pomembnega poslabšanja funkcije ledvic lahko pride preden se koncentracija kreatinina v serumu pomembno zviša. Odnos med kreatininom v serumu in GFR ni linearen, zato bi naj za oceno ledvične funkcije uporabljali eGFR ali klirens kreatinina in ne same vrednosti kreatinina v serumu.

Najširše uporabljena za izračun klirensa kreatinina je Cockcroft-Gault formula, za oceno GFR pa enačba MDRD raziskave po priporočilih National Kidney Foundation.

Cockcroft-Gault formula:

$$\text{Klirens kreatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{teža} \times 1.23}{\text{keratin } (\mu\text{mol/l})}$$

-vrednost pomnožimo z 0.85 za ženske;

Modificirana MDRD enačba:

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times \text{serumski kreatinin}^{-1.154} (\mu\text{mol/l}) \times \text{starost}^{-0.203}$$

- vrednost pomnožimo z 0.742 za ženske;

- vrednost pomnožimo z 1.21 za temnopolte;

(Glej tabelo 1)

Modificirana MDRD formula je bila sprejeta kot najustreznejša formula za izračun eGFR pri bolnikih z zmereno do napredovalo ledvično okvaro (10). S pomočjo eGFR napravimo oceno tveganja za nastanek CIN. Pri bolnikih z normalno do blago oslABLJENO funkcijo ledvic je izračunano tveganje višje od dejanskega. Po priporočilih ESUR lahko uporabimo vrednosti serumskega kreatinina izpred 6 mesecev, seveda pa so zaželjeni čim bolj sveži podatki. Za oceno GFR na osnovi vrednosti kreatinina v serumu je pomembno, da so izmerjene vrednosti v laboratoriju natančne in standardizirane. Upoštevati je potrebno tudi možen vpliv zdravil na izmerjene vrednosti serumskega kreatinina, kot se je izkazalo v primeru N-acetilcisteina (NAC). Ta namreč zniža vrednost kreatinina v serumu, posledično je ocenjena stopnja GFR višja kot je dejanska. Vendar lahko funkcijo ledvic ocenimo s pomočjo izmerjenih vrednosti cistatina C, na katerega vrednost NAC v serumu ne vpliva. V primerih, da eGFR nimamo, se lahko orientiramo na same mejne vrednosti kreatinina v serumu navedene zgoraj. V vsakdanji praksi obstajajo velike razlike med posameznimi radiologi glede zahteve po vrednostih kreatinina v serumu. Pred samo preiskavo

Pričakovan rezultat			↑ tveganje za CIN, dializo, smrt	
I.stopnja	II.stopnja	III.stopnja	IV.stopnja	V.stopnja
ledvična okvara z ohranjeno GRF	blago ↓ funkcija	zmerno ↓ funkcija	močno ↓ funkcija	ledvična odpoved
130 - 90	90 - 60	60 - 30	30 - 15	15 - 0
Ledvična odpoved				
GRF (ml/min/1.73 m ²)				

Tabela 1: Stopnje odpovedi ledvične funkcije glede na eGRF

s kontrastnim sredstvom v ZDA, je od 149 radiologov 20 % zahtevalo vrednosti rutinsko, 13 % pred i.v. urografijo, 20 % pred preiskavo z VRRT. V primeru bolnikov z znanimi dejavniki tveganja za CIN je bil odstotek 60 %. Najvišja vrednost serumskega kreatinina pri kateri je bil uporabljen kontrast je bila 185,6 $\mu\text{mol/l}$ oz. 168 $\mu\text{mol/l}$ pri bolnikih z pridruženimi dejavniki tveganja (11). Kadar podatka o kreatininu v serumu nimamo, lahko na osnovi znanih rizičnih dejavnikov predvidimo povišane vrednosti le-tega in s tem bolnike z večjim tveganjem za CIN.

Rizični dejavnik, ki lahko imajo za posledico povišane vrednosti kreatinina so:

- znana ledvična bolezen ali okvara
- sladkorna bolezen
- višja starost
- uporaba nefrotoksičnih zdravil (furosemid)
- kemoterapija
- okužba z HIV
- solitarna ledvica

Dejavniki tveganja za CIN

Za preprečevanje nastanka CIN je najpomembnejša prepoznavna bolnikov pri katerih je verjetnost nastanka CIN povečana:

- kronična ledvična bolezen,
- sladkorna bolezen,
- hipovolemija,
- uporaba nefrotoksičnih zdravil (diuretiki, NSAID, ciklosporin, aminoglikozidi),
- hemodinamska nestabilnost,
- druga pridružena obolenja: anemija, kongestivna odpoved srca, hipoalbuminemija.

Kronična ledvična bolezen je ključnega pomena za nastanek CIN, saj je pogostost CIN pri teh bolnikih zelo velika. Višja kot je izhodiščna vrednost serumskega kreatinina, večje je tveganje za nastanek CIN. Pri vrednostih, manjših od 106,1 $\mu\text{mol/l}$, je tveganje CIN le 2 %, medtem ko je pri večjih od 177 $\mu\text{mol/l}$ celo 62 % (12). Pri bolnikih s presajenimi ledvicami je tveganje bistveno večje zaradi visoke prevalence sladkorne bolezni, ledvične odpovedi, uporabe nefrotoksičnih zdravil. Sladkorna bolezen v povezavi s CIN lahko označimo kot množitelja tveganja. Pomeni, da bo pri bolniku z zmanjšano ledvično funkcijo pod 60 ml/min/1,73m² in pridruženim diabetesom, tveganje nekajkrat večje (7). Alamartine in sodel. so poročali o večji incidenci CIN

pri bolnikih, ki so prejeli nefrotoksična zdravila (13). Enako velja za diuretike, vendar je v tem primeru lahko šlo tudi za kongestivno odpoved srca kot dejavnik tveganja. Med pomembne sodijo še hemodinamska nestabilnost v času posega, hipovolemija in anemija. Vsi namreč prispevajo k ishemični poškodbi ledvic.

Učinek dejavnikov je kumulativen in verjetnost nastanka CIN strmo naraste v primeru, kadar je pri posamezniku prisotnih več dejavnikov. Izdelani so številni modeli s pomočjo katerih, z metodo seštevanja točk (scoring), ocenimo tveganje za nastanek CIN. Vsi ti modeli so bili izdelani na osnovi retrospektivnih študij zajetih podatkov velikega števila bolnikov po opravljeni perkutani koronarografiji. V modele niso bile zajete študije z intravenozno uporabo kontrastnih sredstev, prav tako nobeden izmed njih ni bil ocenjen v prospektivni študiji. Delovna skupina jih zato ni vključila med priločila.

Stanja in posegi povezani z visokim tveganjem za CIN

Velik napredek v slikovni diagnostiki je privedel do številnih neinvazivnih diagnostičnih in terapevtskih postopkov, ki se izvajajo tudi pri hudo prizadetih bolnikih. Tako ima večrezna računalniška tomografija (VRRT) pomembno vlogo v diagnostiki bolnikov tako v intenzivnih enotah, kot v primerih nujnih stanj. Enako je vloga interventne radiologije vse večja. Vse te preiskave zahtevajo uporabo kontrastnih sredstev. S staranjem populacije narašča komorbiditeta bolnikov ter s tem tveganje za nastanek CIN. Na strani radiologa in klinika je, da se odločita o nujnosti preiskave z uporabo kontrastnega sredstva oz. njeni koristi za bolnika, ter možni alternativni preiskavi.

Na voljo je le nekaj poročil, ki opredeljujejo hipotenzijo kot dejavnik tveganja za CIN. Pri bolnikih z opravljeno perkutano koronarografijo sta bila hipotenzija in uporaba balonske črpalke neodvisna napovedna dejavnika za CIN (14). Analiza, ki je zajela podatke 200 bolnikov z endovaskularno oskrbo anevrizme abdominalne aorte, je hipotenzijo opredelila kot dejavnik tveganja za porast serumskega kreatinina ter večjo smrtnost (15, 16).

V primerih nujnih stanj, kadar je preiskava s kontrastom bistvena za nadaljnje ukrepanje oz. je hkrati terapevtska, pogosto nimamo podatka o ledvični funkciji. V teh primerih je pomembno, da zagotovimo dobro hidracijo bolnika, kar pred samim posegom pogosto ni možno, zato pa posebej pomembno po opravljeni preiskavi. Odločitev za preiskavo je stvar klinične preso-

je, na osnovi kliničnega stanja bolnika in pričakovane koristi preiskave. Sicer pa majhno število razpoložljivih podatkov kaže, da je tveganje za pojav CIN majhno pri sicer zdravih politravmatiziranih bolnikih.

Rentgenska kontrastna sredstva

Rentgenska kontrastna sredstva se v glavnem izločajo preko ledvic z glomerulno filtracijo. Manj kot 1 % se ga izloči mimo ledvic. Ob normalni ledvični funkciji je razpolovni čas kontrastnega sredstva približno 2 uri, tako se ga 75 % izloči v urinu v 4 urah. Izločanje pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo je upočasnjeno. Zdrave ledvice izločajo rentgensko kontrastno sredstvo 6 – 8 ur, pri ledvični insuficienci pa se izločanje zavleče za 24 ur ali več. Prvih 24 ur je najpomembnejših za nastanek CIN. V 80 % primerov začne vrednost kreatinina naraščati v 24 urah po aplikaciji in doseže vrh 3 - 5 dan (17). Vrednost kreatinina se povrne na izhodiščno znotraj 1 - 3 tednov (18).

Pomembno vlogo pri nastanku CIN igrajo lastnosti jodovega kontrastnega sredstva, kot so: osmolarnost, ionska proti neionskim kontrastnim sredstvom ter viskoznost. Glede na osmolarnost jih delimo na: visoko osmolarna (HOCM), z osmolarnostjo do 8 krat večjo od plazme; nizko osmolarna (LOCM), kamor sodijo številna neionska kontrastna sredstva: iopamidol, iopromid. Iodixanol je edino izoosmolarno kontrastno sredstvo (IOCM). Pričakovati je bilo, da bo uporaba LOCM privedla do zmanjšane incidence CIN v primerjavi z HOCM. Številne študije tega niso uspele dokazati, saj so bile premajhne, da bi prikazale pomembno razliko. Opravljena meta-analiza, ki je primerjala relativno nefrotoksičnost HOCM in LOCM, je potrdila pomembno manjšo nefrotoksičnost LOCM. Analiza 16 dvojno slepih študij, ki je zajela 2,727 bolnikov z intraarterijsko aplikacijo kontrastnega sredstva, pri katerih so primerjali IOCM in LOCM, je pokazala pomembno nižjo incidenco CIN z uporabo IOCM, tako pri bolnikih brez dejavnikov tveganja, kot pri visoko rizičnih. V eni izmed zadnjih študij prednost IOCM ni bila potrjena. Na osnovi pregledanih podatkov bo tveganje pri rizič-

nih bolnikih bistveno manjše z uporabo izoosmolarnega kontrastnega sredstva. Ionskih kontrastnih sredstev praktično ne uporabljamo več. Viskoznost kontrastnega sredstva je pomemben dejavnik pri nastanku renalne medularne hipoksije ter poškodbe tubulov. (glej tabelo 2)

Številne raziskave so pokazale, da je sama količina kontrastnega sredstva neodvisen napovedni dejavnik za CIN. Obstaja pomembna korelacija med količino kontrastnega sredstva, dvigom serumskega kreatinina in pojavom CIN (19). Na osnovi pregledanih podatkov, je delovna skupina zaključila, da je količina > 100 ml povezana z višjim odstotkom CIN pri rizičnih bolnikih. Prav tako ne obstaja prag za pojav CIN, saj se le ta pojavi tudi v primeru majhnih doz uporabljenega kontrastnega sredstva ~ 30 ml.

Ledvična funkcija naj bi bila v veliki meri odvisna tudi od maksimalne koncentracije kontrastnega sredstva, ki doseže ledvice. Tako predstavlja intravenozna aplikacija bistveno manjše tveganje kot intraarterijska oz. selektivna angiografija renalnih arterij (20).

Z merjenjem koncentracije kreatinina v serumu v daljšem časovnem obdobju so dokazali, da je funkcija ledvic lahko oslABLJENA do 10 dni in več. V primeru višje izhodiščne vrednosti kreatinina bo čas sorazmerno daljši (21). Ponovna preiskava z uporabo kontrastnega sredstva v kratkem časovnem obdobju poveča tveganje za CIN. V kolikor je možno, naj bi preteklo vsaj 2 tedna pred ponovnim posegom. Seveda je potrebno ponovno določiti vrednost kreatinina v serumu.

Preventivni ukrepi za zmanjšanje CIN

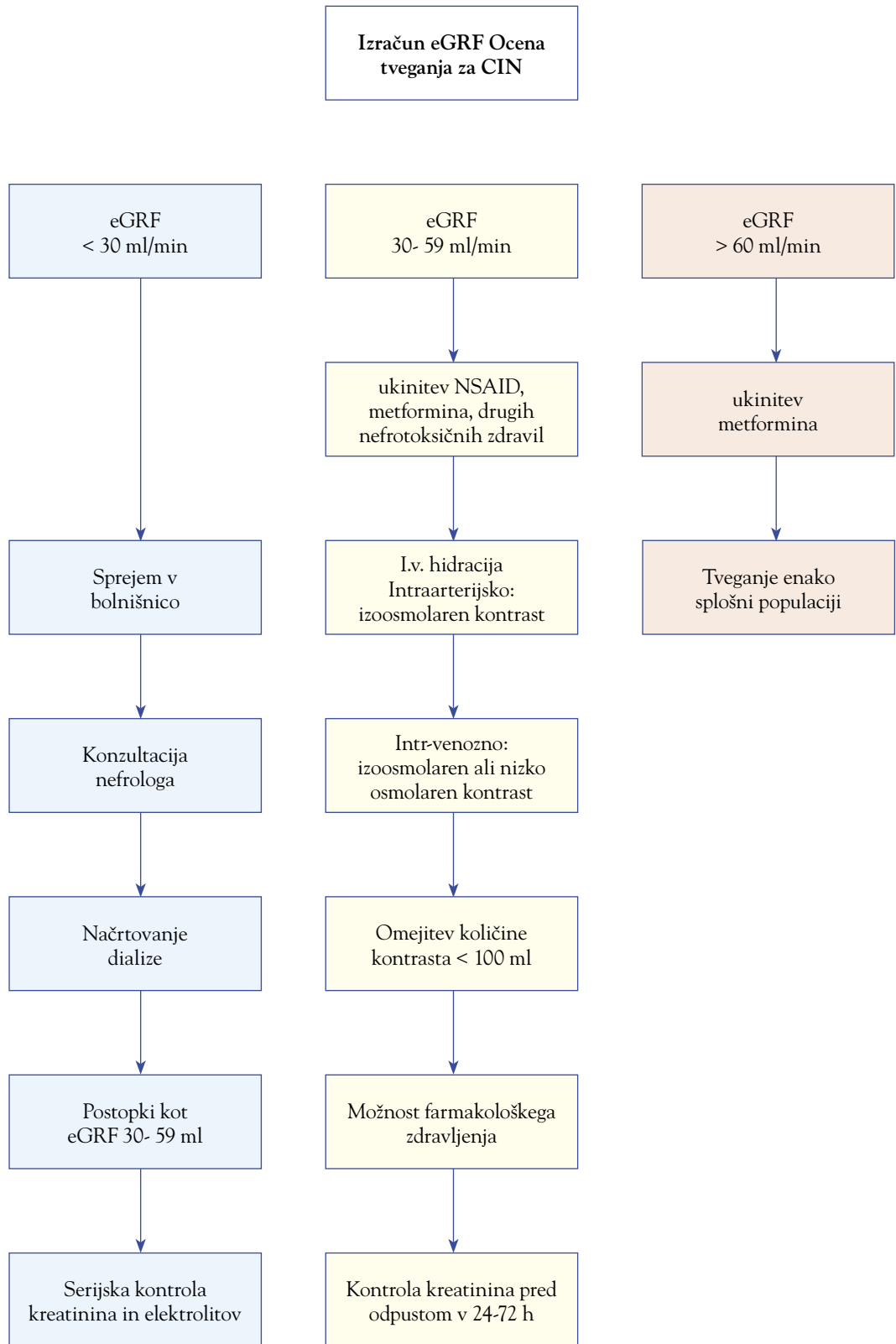
Preiskušeni so bili številni ukrepi za zmanjšanje tveganja za pojav CIN. Kot najučinkovitejša se je izkazala zadostna hidracija. Bolnike s tveganjem za CIN naj bi hidrirali z izotonično kristaloidno raztopino 1.0 – 1.5 ml/kg/h i.v., 3 - 12 h pred, in kontinuirano 6 - 24 h po posegu. O učinkih oralne hidracije ni zadostnih podatkov, vendar je po priporočilih ESUR prav tako primerna.

Vsi ostali mehanični in medikamentozni poskusi niso dali zadovoljivih rezultatov. Profilaktična hemo-

Generično	Lastniško ime	Ionsko/ne-ionsko	Konc. joda mg/ml	Osmolal. mOsm/kgH ₂ O	Viskoznost mPa/s
Iopamido	Iopamiro	LOCM ne-i	300	616-680	8.8 (4.5-4.7)
Iopromide	Ultravist	LOCM ne-i	300	610-620	8.7 (4.6)
Iomeprol	Iomeron	LOCM ne-i	300	521-609	8.1-8.7 (4.5)
Iodixanol	Visipaque	LOCM ne-i	320	290	24.4 (11.1)

Tabela 2: Iodova kontrastna sredstva

Algoritem ukrepov pri bolnikih, ki bodo prejeli jodov kontrast:



dializa in hemofiltracija nista dali željenih rezultatov. Neuspešno so bila testirana številna zdravila za preprečevanje CIN. Ugotovljeno je, da profilaktično dajanje zdravil nima prepričljivega pozitivnega učinka. Med zdravili je uporaba furosevida, manitola ali endotelin - receptorskega antagonista lahko nevarna. Potencialno učinkovita kot preventivna so bila ocenjena: teofilin/aminofilin, statini, askorbinska kislina in prostaglandin E₁. Glede na možno vlogo kisikovih prostih radikalov v patogenezi nastanka CIN je bilo opravljenih 27 študij, ki so preučevale vlogo močnega antioksidanta N-acetilcisteina (NAC) v profilaksi CIN. Večinoma je šlo za posege na koronarkah, v manjšem številu za angiografije drugih žil in v eni sami za intravenozno aplikacijo kontrasta. Večina je vključevala ustrezno hidracijo z 0.45 % NaCl. Bolniki so prejeli različne doze NAC. Opravljena je bila primerjava med standardno dozo 600 mg in dvojno 1200 mg NAC per os, 2 krat dnevno, pred in na dan preiskave. Do pomembne razlike v primerjavi s kontrolno skupino je prišlo le pri bolnikih, ki so prejeli večjo količino kontrastnega sredstva (>140 ml) (22). Pri bolnikih, ki so imeli opravljeno angiografijo zaradi peri-

ferne okluzivne bolezni, pomembne razlike v primerjavi s samo hidracijo ni bilo. V nedavno opravljeni študiji so ugotovili, da NAC vpliva na sam kreatinin v serumu in je tako dejansko izboljšanje GFR vprašljivo. Verjetno je, da vrednost serumskega kreatinina znižuje preko drugih mehanizmov, kot sta renalna tubulna sekrecija ali povečan metabolizem v mišicah. Večina avtorjev je tako mnenja, da so potrebne dodatne študije in meta-analize, ki bi nedvomno potrdile njegovo vlogo v preventivi CIN (23).

Nefrotoksična zdravila je pri bolnikih z eGFR < 60 ml/min potrebno ukiniti vsaj 24 ur pred preiskavo. Prav tako je potrebno na dan preiskave ukiniti metformin, ter ga ponovno uvesti 48 ur po preiskavi, v primeru, da je ledvična funkcija ostala nespremenjena. Če je ta že oslabiljena, ga je potrebno ukiniti 48 ur pred preiskavo. Metformin sicer nima vloge v preventivi CIN, vendar, v primeru poslabšanja ledvične funkcije po uporabi kontrastnega sredstva, predstavlja povečano tveganje za nastanek laktatne acidoze.

Priporočila delovne skupine za uporabo kontrastnih sredstev:

1. CIN je pogost in potencialno resen zaplet, ki se pojavi po uporabi kontrastnega sredstva pri rizičnih bolnikih.
2. Tveganje je večje in klinično pomembno pri bolnikih z znano kronično ledvično boleznijo (še posebej v povezavi z diabetesom), ki jo označuje ocena stopnje glomerulne filtracije - eGRF < 60 ml/min/1.73m².
3. Kadar nimamo podatka o serumskem kreatininu ali eGRF, lahko napravimo okvirno oceno, s pomočjo katere odkrijemo bolnike s povečanim tveganjem za CIN.
4. V primerih nujnih stanj (npr. AMI), kjer je korist zgodnje diagnostike večji od tveganja za nastanek CIN, lahko opravimo poseg brez pridobljenih vrednosti serumskega kreatinina ali eGRF.
5. Prisotnost številnih faktorjev tveganja za nastanek CIN ali poseg z intraarterijsko aplikacijo večjih količin kontrasta pri posameznem bolniku, znatno poveča tveganje za nastanek CIN (~ 50 %) ter posledično akutno ledvično odpoved (~15 %) in dializo.
6. Pri bolnikih z velikim tveganjem za CIN, ki prejmejo kontrast intraarterijsko, predstavljajo visoko osmolarna sredstva večje tveganje kot nizko osmolarna. Trenutni dokazi kažejo, da je intraarterijska uporaba izosmolarnega kontrastnega sredstva pri visoko rizičnih bolnikih, še posebej tistih z diabetesom, povezana z najnižjim tveganjem za nastanek CIN.
7. Uporaba večjih volumnov kontrastnega sredstva (> 100 ml) je povezana z večjim tveganjem za CIN. Tudi majhne količine (~ 30 ml) jodovega kontrasta, lahko pri bolnikih z visokim tveganjem izzovejo ALO in posledično potrebo po dializi. Kar pomeni, da ne obstaja prag.
8. Intraarterijska aplikacija kontrastnega sredstva je povezana z večjim tveganjem kot intravenozna.
9. Ustrezna intravenozna hidracija z izotonično kristaloidno raztopino (1.0- 1.5 ml/kg/h) 3 - 12 ur pred posegom ter kontinuirano 6 - 24 ur po posegu, lahko zmanjša verjetnost za nastanek CIN pri rizičnih bolnikih. Podatki o oralni hidraciji v primerjavi z intravenozno, so nezadostni.
10. Nobeno pomožno zdravljenje se ni izkazalo za učinkovito pri zmanjšanju tveganja za nastanek CIN. Profilaktična hemodializa ali hemofiltracija nista bili ocenjeni kot učinkoviti.

Literatura:

1. Laskey W, ed. *Contrast-Induced Nephropathy: clinical Insights and Practical Guidance. A Report from the CIN Consensus Working Panel.* Am J Cardiol 2006;98(supp):1K-77K.
2. Glesson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. ARJ Am J Roentgenol 2004;183:1673-1689.
3. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. Crit Care Clin 2005;21:261-280.
4. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, Schlerka G, Ahmadi R, Mlinar E. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high-risk patients. J Endovasc Ther 2001;8:609-14.
5. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lamiere N, Stacul F, Tumlin J, on behalf of CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006; 98(suppl):27K-36K.
6. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002;105:2259-2264.
7. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997;103:368-375.
8. Bacris GL, Burnmett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. Kidney Int 1985;27:465-468.
9. Thadhani RI, Camargo CA Jr, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures: natural history based on 52 histologically proven cases. Medicine (Baltimore) 1995;74:350-358.
10. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. Ann Clin Biochem 2005;42:321-345.
11. Lee JK, Warshauer DM, Bush WH Jr, McClellan BL, Choyke PL. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast medium: a survey. Invest Radiol 1995;30:7005-7012.
12. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. J Surg Res 1992;53:317-20.
13. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. Eur J Intern Med 2003;14:426-431.
14. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004;44:1393-1399.
15. Mehta M, Cayne N, Veith FJ, Darling RC III, Roddy SP, Paty PS, Ozsvath KJ, Kreienberg PB, Chang BB, Shah DM. Relationship of proximal fixation to renal dysfunction in patients undergoing endovascular aneurysm repair. J Cardiovasc Surg (Torino) 2004;45:367-374.
16. Mehta M, Veith FJ, Lipsitz EC, Ohki T, Russwurm G, Cayne NS, Suggs WD, Feustel PJ. Is elevated creatinine level a contraindication to endovascular aneurysm repair? J Vasc Surg 2004;39:118-123.
17. Stevens MA, McCollough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. J Am Coll Cardiol 1999;33:403-11.
18. McCollough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. Rev Cardiovasc Med 2003;4(Suppl 5):S3-9.
19. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnty JG, Patel K, et al, for the Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of adjusted contrast dose. Am J Cardiol 2002;90:1068-1073.
20. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Ahmadi R, Mlinar E. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;24:156-160.
21. Guitterez NV, Diaz A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, McCullough PA. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. J Inter Cardiol 2002;15:349-354.
22. Brigouri C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Paolo Elia P, Golia B, Lepor S, Riviezzo G, Scarpato P, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. Eur Heart J 2004;25:206-211.
23. Hoffman U, Fischereder M, Krueger B, Drobnik W, Kraemer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol 2004;15:407-410.