

# Nefropatia indukowana kontrastem w aspekcie praktycznym

## Contrast-induced nephropathy in clinical practice

Anna Jaroszyńska, Andrzej Głowniak, Andrzej Wysokiński

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### STRESZCZENIE

Nefropatia indukowana kontrastem (CIN) stanowi coraz częściej występujące powikłanie zabiegów z wykorzystaniem środka cieniującego, zwłaszcza wśród osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Nefropatia indukowana kontrastem jest czynnikiem istotnie zwiększającym zarówno chorobowość, jak i śmiertelność w tej grupie chorych. Niewyjaśniony do końca patomechanizm rozwoju CIN uniemożliwia skuteczne leczenie tego powikłania, dlatego tak istotną staje się profilaktyka. Jak na razie tylko nawodnienie pozostaje złotym standardem w zapobieganiu CIN, pozostawiając na dalszym planie stosowanie N-acetylocysteiny, wodorowęglanu sodu czy statyn jako metod o niepewnej skuteczności. W niniejszej pracy starano się przedstawić metody zapobiegania CIN zarówno z punktu widzenia leczenia zamkniętego, jak i postępowania w warunkach ambulatoryjnych, uwzględniając różny stopień ryzyka rozwoju tego powikłania.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (5), 275–279*

**Słowa kluczowe:** ostre uszkodzenie nerek, ryzyko, nefropatia, kontrast radiologiczny

### ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy (CIN) becomes more frequent complication of contrast administration, especially among patients with cardiovascular diseases. CIN significantly increases both morbidity and mortality in this group of patients. Unexplained pathomechanism of CIN preclude effective treatment of this complication, hence it becomes prevention so important. So far, only the hydration remains the gold standard for the prevention of CIN abandon use of N-acetylcysteine, sodium bicarbonate, or statins as methods as uncertain efficacy. In this paper we have tried to provide a method of preventing CIN both in inpatient as well as outpatient procedure taking into account different degrees of risk of developing this complication.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (5), 275–279*

**Key words:** acute kidney injury, risk, nephropathy, radiological contrast

Nefropatia indukowana kontrastem (CIN, *contrast-induced nephropathy*) jest powikłaniem, które rozwija się

w wyniku donaczyniowego podania radiologicznego środka cieniującego. Nefropatia pokontrastowa stanowi trzecią (10%) najczęstszą przyczynę ostrego uszkodzenia nerek w warunkach szpitalnych zaraz po odwodnieniu oraz stosowaniu leków nefrotoksycznych. W licznych badaniach wykonanych przez ostatnie trzy dekady wykazano, że CIN nie tylko

**Adres do korespondencji**  
dr n. med. Anna Jaroszyńska  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Jaczewskiego 8, 20–090 Lublin  
e-mail: worm18@interia.pl

wydłuża czas pobytu chorych w szpitalu, ale przede wszystkim wiąże się ze wzrostem występowania zarówno wczesnych, jak i odległych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, incydentów neurologicznych, a także śmiertelności w porównaniu z osobami, u których funkcja nerek po podaniu kontrastu nie uległa zmianie. W większości przypadków CIN funkcja nerek powraca do wartości wyjściowych, ale niekiedy może nastąpić jej trwale i postępujące pogorszenie, czasem pojawia się też białkomocz i rozwój nadciśnienia tętniczego, czyli występują czynniki niewątpliwie odgrywające niekorzystną rolę w dalszym procesie terapeutycznym pacjenta [1–3].

Rozpoznanie CIN można postawić dopiero po wyeliminowaniu innych przyczyn potencjalnie stanowiących powód pogorszenia funkcji nerek [1]. Należy podkreślić, że nie istnieje jedna, ogólnie przyjęta definicja umożliwiająca rozpoznanie CIN, a kryteria tych powszechnie stosowanych odnoszą się do wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu stwierdzonego po podaniu kontrastu. Rozpoznanie CIN jest możliwe wówczas, gdy stężenie kreatyniny (Cr, *creatinine*) w surowicy wzrasta w stosunku do jej wyjściowych wartości [4]:

- co najmniej 50% lub o nie mniej niż 0,3 mg/dl bądź wystąpi oliguria poniżej 0,5 ml/kg mc./h przez ponad 6 godzin (ostre uszkodzenie nerek [AKI, *acute kidney injury*]);
  - 2-krotnie, czyli przy stężeniu Cr ponad 2,0 mg/dl lub w sytuacji, w której uszkodzenie funkcji nerek po podaniu kontrastu wymaga zastosowania leczenia nerkozastępczego (*American College of Cardiology — National Cardiovascular Data Registry*);
  - co najmniej 25% lub o nie mniej niż 0,5 mg/dl.
- Harjai i wsp. [4], dokonując analizy powyższych definicji, wyodrębnili trzy stopnie nasilenia CIN:
- stopień 0. — wzrost stężenia Cr o 25% lub mniej oraz mniejszy lub równy 0,5 mg/dl;
  - stopień 1. — wzrost stężenia Cr o ponad 25%, ale nieprzekraczający 0,5 mg/dl;
  - stopień 2. — wzrost stężenia Cr przekraczający 0,5 mg/dl.

Autorzy ci wykazali ponadto istnienie zależności pomiędzy stopniem nasilenia CIN a częstością występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelnością chorych ze wszystkich przyczyn.

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie przedstawione definicje CIN nie są precyzyjne, gdyż żadna z nich nie określa dokładnego czasu po podaniu kontrastu, w jakim należy wykonać oznaczenia biochemiczne kreatyniny.

Jak podają Aguiar-Souto i wsp. [5] szacuje się, że u 60% pacjentów z rozpoznaną CIN stężenie Cr w surowicy wzrasta po 24 godzinach, podczas gdy po upływie 72 godzin odsetek ten zwiększa się do ponad 90%. Najwyższe stężenie Cr stwierdza się w 4. lub 5. dobie od momentu podania środka cieniującego, a po około 10 dniach zazwyczaj powraca ono do wartości prawidłowych.

W populacji ogólnej częstość występowania CIN szacuje się na 1–6%. Obecność niektórych chorób współtowarzyszących, takich jak cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, a zwłaszcza wyjściowo pogorszona funkcja nerek, czy też fizjologicznie zmniejszona filtracja kłębuszkowa charakteryzująca osoby starsze stanowią istotne, a zarazem często niemodyfikowalne czynniki ryzyka zwiększające niebezpieczeństwo rozwoju tego powikłania w niektórych przypadkach nawet do 50% [1–3, 6, 7].

Szacuje się, że prawie połowa przypadków CIN, jakie stwierdza się na oddziałach kardiologicznych, jest związana z przezskórnymi interwencjami na naczyniach wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Ze względu na stale rosnącą liczbę wykonywanych zabiegów częstość występowania CIN również wzrasta. Według różnych autorów odsetek powikłań ze strony nerek wynosi od 7,3% w grupie pacjentów poddawanych planowym zabiegom, do nawet 28% w przypadku chorych leczonych PCI w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego. Heterogenność publikowanych wyników może wynikać między innymi ze wspomnianego już braku jednolitej definicji CIN [8, 9].

Ze względu na złożony patomechanizm powstawania CIN istnieje kilka hipotez tłumaczących rozwój tego powikłania. Wiadomo, że środki kontrastowe mogą toksycznie oddziaływać na komórki kanalików nerkowych, zarówno pośrednio, jak i bezpośrednio upośledzając przepływ krwi przez zewnętrzną warstwę rdzenia nerki. Uważa się, że głównym mechanizmem odpowiedzialnym za hipoperfuzję tego obszaru jest jednak skurcz naczyń rdzenia nerki w następstwie podania środka cieniującego. Wazokonstrykcja nerkowa jest następstwem zmiany stężenia mediatorów (tlenku azotu, prostacykliny) regulujących napięcie naczyń nerkowych i prowadzi do zmniejszenia dowozu tlenu. Niedotlenienie natomiast stanowi czynnik generujący stres oksydacyjny, a zatem zwiększa produkcję wolnych rodników i w efekcie prowadzi do dalszego uszkodzenia tego narządu [1, 10].

Upośledzenie mikrokrążenia nerkowego może być także następstwem zmian właściwości fizykochemicz-

nych krwi wywołanych donaczyniowym zastosowaniem środka cieniującego. Zwiększenie lepkości krwi może podnosić ciśnienie w śródmiąższu kanalików nerkowych, prowadząc do zmniejszenia przepływu, a w konsekwencji do hipoksji rdzenia nerki [10].

Obecnie badacze mają do dyspozycji trzy generacje radiologicznych środków cieniujących. Pierwsza generacja to środki jonowe cechujące się dużą osmolarnością (preparaty hiperosmolarne, tj. diatrizoat). Druga generacja (preparaty hiposmolarne, tj. johexol) to środki niejonowe, monomery o osmolarności niższej od preparatów pierwszej generacji, aczkolwiek nadal wyższej od osmolarności osocza. Trzecia generacja (preparaty izosmolarne, tj. jodiksanol) to środki niejonowe, dimery o osmolarności najbardziej zbliżonej do osmolarności osocza [11]. Od dawna wiadomo, że preparaty hiperosmolarne pozwalają uzyskać bardzo dobre obrazy radiologiczne, niemniej jednak kosztem zwiększonego ryzyka rozwoju CIN. Tematem sporu pozostaje natomiast wyższość preparatów izosmolarnych nad hiposmolarnymi. Wyniki ostatnio przeprowadzonej metaanalizy [12] wskazują jednak na fakt, że stosowanie jodiksanolu wiąże się z występowaniem mniejszej liczby powikłań nerkowych w porównaniu z preparatami drugiej generacji w grupie chorych podwyższonego ryzyka rozwoju CIN.

Nefropatia indukowana kontrastem istotnie zwiększa wskaźniki śmiertelności pacjentów. Od wielu lat podejmowane są liczne próby ustalenia postępowania chroniącego przed rozwojem CIN, jednakże wobec braku jednoznacznie skutecznych metod farmakologicznego zapobiegania CIN podstawowe znaczenie w profilaktyce ma unikanie jednoczesnego przyjmowania leków nefrotoksycznych (które to należy odstawić na co najmniej 48 godzin przed badaniem kontrastowym) i stosowania środków cieniujących, a także w miarę możliwości zastępowanie badań z użyciem kontrastu innymi metodami diagnostycznymi.

„Złoty standard” prewencji CIN stanowi właściwe nawodnienie pacjenta. Obecnie zaleca się przyjmowanie co najmniej 100 ml/h płynów 4–12 godzin przed badaniem oraz od 6 do 24 godzin po badaniu z wykorzystaniem kontrastu. W przypadku pacjentów niskiego i umiarkowanego ryzyka poleca się nawodnienie doustne płynem o zwiększonym stężeniu sodu/ewentualnie zwiększone spożycie soli w celu uzyskania zwiększonej retencji wody w organizmie. Nawodnienie drogą dożylną należy prowadzić z wykorzystaniem fizjologicznego roztworu chlorku sodu, ponieważ wykazano, że płyn izotoniczny

lepiej wypełnia łożysko wewnątrznaczyniowe z następczym hamowaniem układu renina–angiotensyna–aldosteron. Pacjenci umiarkowanego i wysokiego ryzyka (w tym wszyscy pacjenci z przewlekłą chorobą nerek) powinni otrzymywać dożylnie 1 ml/kg mc./h płynu izotonicznego, chyba że znajdują się w III–IV klasie niewydolności serca według *New York Heart Association* (NYHA) lub stwierdza się u nich frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 35%, wtedy objętość podawanego płynu należy zredukować do 0,5 ml/kg/h [1, 2, 13–15]. Obiecującym narzędziem pomocnym w zapobieganiu CIN może się okazać *System Renal-Guard*. Jest to układ precyzyjnie monitorujący diurezę z jednoczesnym uzupełnianiem łożyska naczyniowego izotonicznym roztworem chlorku sodu poprzez cewnik dożylny. Urządzenie pozwala na najbardziej adekwatne nawodnienie, zmniejszając jednocześnie ryzyko przewodnienia chorego, jednakże nie jest ono jeszcze dostępne w powszechnym użyciu.

U wszystkich pacjentów, u których istnieje konieczność podania środka cieniującego, zaleca się stosowanie kontrastu izosmolarnego lub hiposmolarnego w jak najmniejszych dawkach (2–3 ml/kg mc.) pozwalających uzyskać dobry obraz radiologiczny. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2010 roku nie powinno się przekraczać dawki całkowitej środka cieniującego 350 ml lub 4 ml/kg masy ciała [15]. Należy unikać podawania kontrastu hiperosmolarnego z uwagi na udowodnione zwiększone ryzyko rozwoju CIN. Ponadto nie należy powtarzać procedury z wykorzystaniem kontrastu przed upływem co najmniej 72 godzin od poprzedniej.

Większość badaczy nie zaleca również stosowania diurezy forsowanej u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek jako metody zapobiegania CIN. Zaproponowano nawet, aby przed planowaną angiografią wieńcową całkowicie odstępować od doustnego przyjmowania leków moczopędnych, mając na uwadze fakt, że odwodnienie stanowi silny czynnik ryzyka CIN [16].

W profilaktyce CIN można zastosować NAC. Opinia ekspertów odnośnie do wpływu leku na występowanie CIN pozostaje niejednoznaczna, co wynika poniekąd z braku ustalonego schematu podawania NAC i prowadzi do trudności w porównaniu wyników oraz różnych wniosków z przeprowadzonych badań, a tym samym pozostawia kliniczną skuteczność NAC w prewencji CIN dyskusyjną. Według grupy roboczej ESC [15] można rozważyć podanie doustnie 600–1200 mg NAC na

24 godziny przed oraz 24 godziny po zabiegu z wykorzystaniem kontrastu chorym z upośledzoną funkcją nerek. Marenzi i wsp. [17] stwierdzili, że skuteczność NAC w grupie osób z prawidłową funkcją nerek jest zależna od dawki. Briguori i wsp. [18] wykazali korzystniejszy wpływ dużych dawek NAC u pacjentów, którym podawano zwiększoną objętość środka cieniującego (> 140 ml). Wyniki niektórych badań sugerują, że dożylnie zastosowanie leku przynosi większą korzyść w prewencji CIN, zwłaszcza w grupie chorych poddawanych pilnym zabiegom z wykorzystaniem kontrastu, u których z racji braku czasu standardowy sposób doustnego podania NAC jest niemożliwy [19]. Działanie NAC polega na hamowaniu enzymu konwertującego angiotensynę oraz zwiększaniu wydzielania tlenu azotu w śródbłonku naczyń, co daje efekt wazodylatacyjny poprawiający hemodynamikę nerki. Ponadto metabolity NAC, uczestnicząc w syntezie glutationu, pełnią funkcję wymiatacza wolnych rodników biorących udział w patogenezie CIN. Ze względu na to wielokierunkowe działanie NAC oraz bezpieczny profil leku wydaje się, że korzyść wynikająca z jego stosowania w prewencji CIN mogą czerpać również pacjenci z prawidłową funkcją nerek. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że zastosowanie NAC w prewencji CIN nie zwalnia z konieczności właściwego nawodnienia chorego [2, 20].

Dane dotyczące skuteczności stosowania wodorowęglanu sodu, podobnie jak NAC, w prewencji CIN pozostają niejednoznaczne. Środowisko kwaśne sprzyja powstawaniu wolnych rodników, a jako że pH moczu w kanaliku bliższym jest kwaśne, natomiast w okolicy brodawki nerkowej zbliżone do obojętnego, zakłada się, że alkalizacja kanalików powinna zapobiegać rozwojowi CIN, podobnie jak naturalnie obojętne środowisko chroni brodawkę nerkową. Według ekspertów ESC [15] można rozważyć podanie 0,84-procentowego roztworu wodorowęglanu sodu na 1 godzinę przed zabiegiem w postaci bolusu (masa ciała [kg]  $\times$  0,462 mmol) oraz przez 6 godzin po zabiegu zastosować wlew dożylny (masa ciała [kg]  $\times$  0,154 mmol/h). Grupa Robocza *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) [21] natomiast nie wydała jednoznacznej opinii odnośnie do stosowania wodorowęglanu sodu. Według niej zarówno izotoniczny roztwór chlorku sodu, jak też izotoniczny roztwór wodorowęglanu sodu mają tę samą siłę zaleceń w prewencji CIN.

Dane dotyczące skuteczności statyn również pozostają niejednoznaczne. Wprawdzie wykazano, że wpływają one na redukcję liczby receptorów dla angiotensyny,

ograniczenie produkcji wolnych rodników oraz zwiększają biodostępność tlenu azotu w nerce, to jednak Grupa KIDGO sceptycznie ocenia wyniki opublikowanych badań, a tym samym skuteczność statyn w zapobieganiu CIN. Z drugiej strony w metaanalizie, którą objęto 1423 pacjentów, wykazano, że krótkotrwałe leczenie wysokimi dawkami statyn przed zabiegiem przezskórnej angioplastyki wieńcowej zmniejsza ryzyko CIN u pacjentów z prawidłową funkcją nerek [21, 22].

Erol i wsp. opublikowali wyniki badania, z którego wynika, że doustne podanie 300 mg allopurinolu przed procedurą z wykorzystaniem środka cieniującego wywiera korzystny efekt w redukcji ryzyka rozwoju CIN. Podobną skuteczność wykazano także w przypadku zastosowania nebiwololu w dawce 5 mg/dobę. Jednakże dane te mają charakter wstępny i wymagają potwierdzenia w dużych wielośrodkowych analizach [14, 23].

Sytuację szczególną stanowią pacjenci w okresie okołodializacyjnym. W tej grupie chorych należy rozważyć profilaktyczną hemofiltrację 6 godzin przed złożonym zabiegiem PCI z wymianą płynów 1000 ml/h bez zmniejszania masy ciała oraz nawadnianie 0,9-procentowym roztworem NaCl przez 24 godziny po zabiegu [15].

Nefropatia indukowana kontrastem, mimo wielu lat badań, nadal stanowi złożony problem kliniczny, który dotyczy prawie wszystkich specjalności medycznych. Od ponad dwóch dekad podkreśla się istnienie związku między AKI wywołanym kontrastem radiologicznym a zwiększonym w tej grupie pacjentów ryzykiem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości. Świadomość tego ryzyka powinna skłaniać każdego lekarza do podjęcia działań profilaktycznych, które pozwoliłyby zmniejszyć ryzyko rozwoju tego powikłania i jego niekorzystnych odległych następstw.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lindholt J. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 25: 296–304.
2. Sanaei-Ardekani M., Movahed M., Movafagh S., Ghahramani N. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2005; 6: 82–88.
3. Manna G., Goffredo L., Capecci A. i wsp. Risk for contrast nephropathy in patients undergoing coronarography. *Artif. Organs* 2010; 34: 193–199.
4. Harjai K., Raizada A., Shenoy C. A Comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 812–819.
5. Aguiar-Souto P., Valero-Gonzalez S. When to test renal function to disclose contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 371.
6. Anderson S., Eldadah B., Halter J. Acute kidney injury in older adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 28–38.

7. Hernandez F, Mora L., Garcia Tejada J. i wsp. Comparison of iodixanol and ioversol for the prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients after coronary angiography or angioplasty. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 62: 1373–1380.
8. Chong E., Poh K., Liang S., Tan H. Risk factors and clinical outcomes for contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with normal serum creatinine. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2010; 39: 374–380.
9. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E. i wsp. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1780–1785.
10. Rudnick M., Tumlin J. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. Dostępne na stronie: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-nephropathy>.
11. Jo S., Youn T., Koo B. i wsp. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 824–830.
12. Biondi-Zoccai G., Lotrionte M., Thomsen H. i wsp. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: evidence from a network meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2014; 172: 375–380.
13. Mueller C., Buerkle G., Buettner H. i wsp. 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.
14. Deek H., Newton P., Sheerin N. Contrast media induced nephropathy: a literature review of the available evidence and recommendations for practice. *Aust. Crit. Care* 2014 Jan 22. pii: S1036-7314(13)00266-X. doi: 10.1016/j.aucc.2013.12.002.
15. Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
16. Majumdar S., Kjellstrand C., Tymchak W. i wsp. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 602–609.
17. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. i wsp. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2773–2782.
18. Briguori C., Colombo A., Violante A. i wsp. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 206–211.
19. Shoukat S., Gowani A., Jafferani A. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol. Res. Pract.* 2010 Sep 19; 2010. pii: 649164. doi: 10.4061/2010/649164.
20. Mehran R., Caixeta A. N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy. To Give, or not to give: That is the question. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010; 63: 9–11.
21. Jha V., Kumar V. Acute kidney injury: Validating the KDIGO definition and staging-one step at a time. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; doi: 10.1038/nrneph.2014.160.
22. Bu-Chun Zhang. Poster Abstract. *Am. J. Cardiol.* 2012.
23. Erol T., Tekin A., Katircibaşı M. i wsp. Efficacy of allopurinol pretreatment for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Int. J. Cardiol.* 2013; 20: 1396–1399.