

Krótkotrwałe, kontrolowane niedokrwienie tkanek w prewencji nefropatii pokontrastowej przed angiografią tętnic wieńcowych

Short-term controlled tissue ischaemia in the prevention
of contrast-induced nephropathy before coronary angiography

Paweł Dybich¹, Edward Pietrzyk², Beata Wożakowska-Kapłon^{1,3}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Oddział Kardiochirurgii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

³Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Stale się zwiększająca w ostatnich latach liczba koronarografii i zabiegów angioplastyki wieńcowej z użyciem radiologicznych środków kontrastowych, szczególnie u osób z już upośledzoną funkcją nerek, prowadzi do wzrostu liczby pacjentów z jatrogennym uszkodzeniem nerek. Wśród licznych prób protekcji nerek przed uszkodzeniem indukowanym podaniem środka kontrastowego interesującą opcją wydaje się stosowanie prekondycjonowania niedokrwiennego.

Słowa kluczowe: nefropatia pokontrastowa, hartowanie przez niedokrwienie

(Folia Cardiologica 2014; 9, 4: 355–357)

Wstęp

Stale się zwiększająca w ostatnich latach liczba koronarografii i zabiegów angioplastyki wieńcowej z użyciem radiologicznych środków kontrastowych, szczególnie u osób z już upośledzoną funkcją nerek, prowadzi do wzrostu liczby pacjentów z jatrogennym uszkodzeniem nerek. Nefropatia pokontrastowa (CIN, *contrast-induced nephropathy*) jest trzecią pod względem częstości przyczyną ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów hospitalizowanych [1].

Nefropatia pokontrastowa to ostra niewydolność nerek u osoby z prawidłową funkcją tych narządów przed zabiegiem diagnostycznym z użyciem środka kontrastowego bądź istotne pogorszenie funkcji nerek u chorych z uprzednio rozpoznaną przewlekłą niewydolnością nerek. Istotne

pogorszenie funkcji nerek zdefiniowano na podstawie norm laboratoryjnych jako obniżenie klirensu kreatyniny o 25% lub więcej bądź wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% lub o co najmniej 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) w stosunku do wartości przed zabiegiem (w okresie 24–72 h po podaniu środka kontrastowego) [2–5]. Należy wówczas wykluczyć inne przyczyny wpływające na pogorszenie czynności nerek i wykazać związek czasowy z podaniem środka cieniującego. Wystąpienie CIN ma też aspekt ekonomiczny, ponieważ wydłuża hospitalizację, wymaga zastosowania dodatkowych procedur leczniczych, najczęściej farmakoterapii, a niekiedy także leczenia nerkozastępczego w trakcie hospitalizacji. Zwiększa również ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek, wymagającej długotrwałego i kosztownego leczenia.

Adres do korespondencji: lek. Paweł Dybich, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel.: 41 367 13 91, faks: 41 367 13 96, e-mail: paweldybich@gmail.com

Dlatego istotne jest, aby podczas wykonywania procedur diagnostycznych i leczniczych z wykorzystaniem środków kontrastowych zapobiegać rozwojowi CIN.

Czynniki ryzyka rozwoju CIN po podaniu radiologicznych środków kontrastowych są związane ze stanem zdrowia chorego poddanego procedurom z zastosowaniem kontrastu i z samą procedurą. Do pierwszych należą: rozpoznana uprzednio niewydolność nerek (definiowana jako zmniejszenie filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] < 60 ml/min/1,73 m² lub stężenie kreatyniny ≥ 1,5 mg/dl), cukrzyca, a zwłaszcza nefropatia cukrzycowa, podeszły wiek, odwodnienie, hipotonia, zastoinowa niewydolność krążenia (zwłaszcza w III i IV klasie wg *New York Heart Association* [NYHA]), obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory, ostry zawał serca, wstrząs kardiogeny, szpiczak plazmocytowy, stan po przeszczepieniu nerki oraz hipoalbuminemia (< 35 g/l) i niedokrwistość z obniżeniem hematokrytu (< 39% u mężczyzn, < 36% u kobiet) [3, 6, 7]. Czynniki ryzyka CIN zależne od samej procedury poddają się modyfikacji. Należą do nich: objętość podawanego środka kontrastowego, dotętnicze podanie kontrastu, wysoka osmolarność osocza, wielokrotne podanie kontrastu w ciągu 72 godzin [8].

Pacjenci poddawani angiografii tętnic wieńcowych w większości przypadków są obciążeni wysokim ryzykiem rozwoju CIN. Niestety, obecnie nie ma skutecznej metody ochrony nerek przed tym powikłaniem.

Profilaktyka nefropatii pokontrastowej

Powszechnym postępowaniem służącym ochronie nerek przed szkodliwym wpływem kontrastu jest nawodnienie pacjenta i podanie N-acetylocysteiny (NAC, *N-acetylcysteine*). Parenteralna podaż płynów prowadzi do zmniejszenia aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron, ograniczenia syntezy substancji wazokonstrykcyjnych, zwiększenia wydalania sodu oraz zmniejszenia stężenia kontrastu, co bezpośrednio zapobiega uszkodzeniu cewek nerkowych. Solomon i wsp. [9] po raz pierwszy w badaniu z randomizacją udowodnili skuteczność nawadniania w profilaktyce CIN.

N-acetylocysteina, przeciwutleniacz zawierający grupę tiolową, zmniejsza cytotoksyczne działanie kontrastu poprzez wymiatanie wolnych rodników lub pośrednio poprzez produkcję glutationu. Ponadto jej mechanizm nefroprotektoryny wynika z naczyniorozszerzającego działania na naczynia nerkowe polegającego na zwiększonej produkcji tlenu azotu. Tepel i wsp. [10] wykazali skuteczność NAC w profilaktyce uszkodzenia nerek indukowanego podaniem środka kontrastowego w celach diagnostycznych.

Hartowanie przez niedokrwienie

Wśród licznych prób protekcji nerek przed uszkodzeniem indukowanym podaniem środka kontrastowego interesują-

cą opcją wydaje się stosowanie prekondukcjonowania niedokrwiennego (IPC, *ischemic preconditioning*). Er i wsp. [11] w badaniu *RenPro-Trial* u 50 pacjentów poddanych koronarografii w profilaktyce CIN stosowali IPC. Badanie polegało na zastosowaniu czterech trwających po 5 minut zabiegów niedokrwienia kończyny górnej wywołanego zaciśnięciem mankieta założonego na ramieniu do wartości o 50 mm Hg przekraczającej skurczowe ciśnienie tętnicze. U 50 pacjentów stanowiących grupę kontrolną mankiety pompowano do wartości 10–20 mm Hg poniżej ciśnienia rozkurczowego. Ponadto w obu grupach przed koronarografią podawano podobne ilości roztworu soli fizjologicznej i NAC, by zapobiec CIN. U wszystkich chorych wyjściowe stężenie kreatyniny wynosiło ponad 1,4 mg/dl, a szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) – poniżej 60 ml/min/1,73 m². Nefropatię pokontrastową (wzrost stężenia kreatyniny o ≥ 25% lub o ≥ 0,5 mg/dl w ciągu 48 h od wykonania koronarografii) stwierdzono u 20 (40%) pacjentów w grupie kontrolnej i tylko u 6 (11,2%) poddanych IPC. Należy podkreślić, że nefroprotektoryjne działanie IPC stwierdzono u chorych z wyjściowo zaburzoną czynnością wydalniczą nerek [11].

Hartowanie przez niedokrwienie jest procesem obronnym organizmu, będącym odpowiedzią na nawracające epizody niedokrwienia. Mechanizm tego zjawiska jest złożony i do dziś nie w pełni poznany. Wiadomo, że adrenalina, angiotensyna II i endotelina – substancje, które mogą nasilać niedokrwienie – wykazują właściwości hartujące. Substancje te łączą się z receptorami błony komórkowej, co powoduje aktywację fosfolipazy C, a w następstwie – zwiększony napływ wapnia do komórki oraz aktywację kinazy białkowej C. Prowadzi to do otwarcia kanałów potasowych w mitochondriach i w błonie siateczkowej komórki, czyli zjawiska odgrywającego istotną rolę w prekondukcjonowaniu. Czynność kanałów potasowych jest hamowana przez kwas adenosynotrifosforowy (ATP, *adenosine triphosphate*), zatem jego niedobór wywołany niedokrwieniem prowadzi do aktywacji kanałów potasowych [12].

Biorąc pod uwagę ten ogólnoustrojowy mechanizm, można przyjąć, że przemijające niedokrwienie jednego łożyska naczyniowego (narządu) może korzystnie wpływać na przebieg kolejnych incydentów niedokrwienych w innych obszarach naczyniowych (narządach).

Podsumowanie

W związku z coraz powszechniej stosowanymi zabiegami interwencyjnymi z podaniem kontrastu zarówno w kardiologii, jak i innych dziedzinach medycyny, uzasadnione są identyfikacja pacjentów cechujących się podwyższonym ryzykiem nefropatii, weryfikacja dotychczasowego leczenia farmakologicznego, odstawienie leków o działaniu nefrotoksycznym i potencjalnie nefrotoksycznym oraz wdrożenie

odpowiedniej profilaktyki [13]. Obecnie najbardziej skutecznym postępowaniem w zapobieganiu CIN, szczególnie w grupie pacjentów obciążonych najwyższym ryzykiem, jest adekwatne dożylnie nawodnienie i zastosowanie NAC. Mimo ograniczonej liczby badań służących ocenie skuteczności, jest to najczęściej stosowana metoda.

Dlatego istotne jest poszukiwanie nowych, skutecznych metod profilaktyki CIN. Nadzieję budzą zaskakująco dobre wyniki badania *RenPro-Trial*, którego koszty są minimalne. W celu potwierdzenia tej obserwacji konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań z udziałem dużej populacji chorych.

Abstract

Continuous increase in the number of coronary angiography and coronary angioplasty, using contrast medium, particularly in patients with impaired renal function, has led to increase in the number of patients with iatrogenic kidney damage. Among the numerous attempts to protect kidneys against damage induced by contrast administration, interesting option seems to be the use of ischaemic preconditioning.

Key words: contrast-induced nephropathy, ischaemic preconditioning

(Folia Cardiologica 2014; 9, 4: 355–357)

Piśmiennictwo

1. McCullough P. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1419–1428.
2. Klinger M., Penar J. Ostra niewydolność nerek po stosowaniu radiologicznych środków cieniujących. W: Matuszkiewicz-Rowińska J. (red.). Ostra niewydolność nerek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006: 214–221.
3. Małyszko J., Myśliwiec M. Nefropatia kontrastowa. W: Pasierski T., Myśliwiec M., Imiela J. (red.). Kardionefrologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2006: 365–370.
4. Nowicki M., Masajtis A., Murlikiewicz K. Nefropatia indukowana kontrastem u chorych poddanych kardiologicznym zabiegom interwencyjnym. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2006; 8: 257–262.
5. Toprak O., Cirit M. Risk factors for contrast-induced nephropathy. *Kidney Blood Press. Res.* 2006; 29: 84–93.
6. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. i wsp. 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.
7. Myśliwiec M. Ostra niewydolność nerek. W: Szczekliak A. (red.). Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 1255–1262.
8. Bassand J.P., Hamm C.W. i grupa robocza ESC. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrego zespołu wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 901–967.
9. Solomon R., Werner C., Mann D. i wsp. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1416–1420.
10. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. i wsp. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 180–184.
11. Er F., Nia A.M., Dopp H. i wsp. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Circulation* 2012; 126: 296–303.
12. Opie L.H. Preconditioning and metabolic anti-ischaemic agents. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1854–1856.
13. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast-medium-induced nephropathy: is there a new consensus? A review of published guidelines. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 1835–1840.