

Nefropatia indukowana kontrastem radiologicznym

Radiocontrast-induced nephropathy

STRESZCZENIE

Nefropatia indukowana kontrastem (CIN) jest częstą przyczyną ostrego uszkodzenia nerek i stanowi uznany czynnik zwiększonej chorobowości oraz śmiertelności zwłaszcza u osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Patomechanizm powstawania CIN jest złożony i nie został do końca poznany. Powszechnie wiadomo, iż obecność niektórych stanów chorobowych, takich jak wyjściowo pogorszona funkcja nerek, cukrzyca, odwodnienie sprzyjają rozwojowi CIN. Od wielu lat podejmowane są liczne próby ustalenia sposobu postępowania, który zapobiegałby rozwojowi CIN. Pomimo przeprowadzenia licznych badań wątpliwości nie budzi jedynie właściwe nawodnienie pacjenta, podczas gdy inne metody są nadal dyskutowane. Poniższa praca zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczący mechanizmów uczestniczących w rozwoju CIN jak również metod zapobiegania występowaniu tego powikłania.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 3, 139–148

słowa kluczowe: nefropatia indukowana kontrastem, ostre uszkodzenie nerek, czynniki ryzyka, leczenie

ABSTRACT

Contrast induced nephropathy (CIN) is a frequent cause of acute renal failure and is strongly associated with increased morbidity and mortality especially in patients with cardiovascular diseases. The pathophysiology of CIN is complex and not well understood. It is well known that presence of several risk factors such as deterioration of baseline renal function, diabetes mellitus, dehydration foster the CIN development. For many years, numerous attempts are undertaken to determine how to prevent the development of CIN. Although prophylactic hydration has been generally recommended in prevention of CIN, other methods are still strongly debated. In this article, we have reviewed available data in regards to pathophysiology and prevention of CIN.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 3, 139–148

key words: contrast-induced nephropathy, acute kidney injury, risk factors, therapy

Anna Jaroszyńska^{1, 2},
Andrzej Głowniak²,
Ewa Rudnicka-Drożak¹,
Andrzej Wysokiński²,
Andrzej J. Jaroszyński³

¹Samodzielna Pracownia Medycyny Katastrof
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Jaroszyńska
Katedra i Klinika Kardiologii UM w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
e-mail: worm18@interia.pl



Rozwój CIN wiąże się ze zwiększoną odległą chorobowością oraz śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych

WPROWADZENIE

We współczesnej medycynie jodowe środki cieniujące stały się ważnym narzędziem, wykorzystywanym zarówno w diagnostyce obrazowej, jak i procedurach zabiegowych. Postępujący rozwój nowych technik obrazowania oraz zwiększający się dostęp do badań sprawia, że ich liczba stale wzrasta. Obecnie coraz trudniej jest sobie wyobrazić przeprowadzenie prawidłowego procesu diagnostyczno-terapeutycznego bez wykonania badań czy zabiegów z użyciem kontrastu radiologicznego. Według rejestrów prowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych liczbę takich procedur szacuje się na więcej niż 10 milionów rocznie, z czego ponad 10% stanowią zbiegi kardiologii interwencyjnej [1–3]. W związku z tak dużą liczbą wykonywanych badań, nie można zapominać o potencjalnym niebezpieczeństwie, jakie towarzyszy donaczyniowemu stosowaniu preparatów cieniujących. Działania niepożądane, które mogą wystąpić, to przede wszystkim reakcje anafilaktoidalne — przypominające odczyn alergiczny, chemotoksyczne [4], a także pogorszenie funkcji nerek, czyli rozwój tak zwanej nefropatii indukowanej kontrastem (CIN, *contrast-induced nephropathy*).

Zagadnienie CIN od wielu lat budzi żywą dyskusję wśród ekspertów, zwłaszcza że opublikowane wyniki prowadzonych na ten temat badań potwierdziły, że wystąpienie CIN wiąże się ze zwiększoną odległą chorobowością oraz śmiertelnością sercowo-naczyniową osób, u których doszło do rozwoju tego powikłania, nawet pomimo pełnego powrotu funkcji nerek do wartości wyjściowych [1, 3]. Wystąpienie CIN może prowadzić także do trwałego upośledzenia funkcji nerek, a ponadto wydłuża okres hospitalizacji, który z ekonomicznego punktu widzenia nie pozostaje bez znaczenia.

Według dostępnych danych CIN, stanowi trzeci co do częstości powód ostrego uszkodzenia nerek w grupie pacjentów hospitalizowanych [3, 5, 6]. Częstość wystę-

powania CIN w populacji ogólnej szacuje się na 0,6–6%, podczas gdy w grupach wysokiego ryzyka odsetek ten, według różnych autorów, sięga nawet 50–90% [3, 7–9]. Przedstawione powyżej dane cechuje znaczna heterogenność, co ma związek między innymi z brakiem jednolitej definicji CIN, różnicami etnicznymi oraz obecnością chorób współtowarzyszących pośród pacjentów poddawanych badaniom kontrastowym. Należy pamiętać, że osoby z wyjściowo pogorszoną funkcją nerek oraz chorujący na cukrzycę, zwłaszcza insulinozależną, stanowią grupę chorych podwyższonego ryzyka rozwoju CIN. Pozostałe stany chorobowe predysponujące do wystąpienia CIN to zastoinowa niewydolność serca, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze, hipoksja, niedokrwistość. Nie bez znaczenia pozostaje także rodzaj oraz objętość zastosowanego środka cieniującego oraz częstość powtarzania procedury z jego wykorzystaniem. Do potencjalnych, o prawdopodobnie mniejszym znaczeniu, czynników ryzyka rozwoju CIN zalicza się również wiek, nikotynizm, hipercholesterolemię oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [2, 3, 5]. Szacuje się, że u osób z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy około 2 mg/dl, prawdopodobieństwo wystąpienia CIN po podaniu środka cieniującego wzrasta do 20%, podczas gdy stężenie Cr powyżej 5 mg/dl zwiększa to ryzyko aż do 50% [4].

DEFINICJA NEFROPATII INDUKOWANEJ KONTRASTEM

Nefropatia indukowana kontrastem jest ostrym uszkodzeniem nerek, powstałym w wyniku ekspozycji na środek kontrastowy. Rozpoznanie CIN można jednak postawić dopiero po wyeliminowaniu innych przyczyn, mogących stanowić powód pogorszenia funkcji nerek [5]. Należy podkreślić, że nie ma jednej, ogólnie przyjętej definicji umożliwiającej rozpoznanie CIN, a kryteria tych powszechnie stosowanych odnoszą się

dowzrostu stężenia kreatyniny w osoczu stwierdzonego po podaniu kontrastu. Rozpoznanie CIN jest możliwe wówczas, gdy [10]: stężenie kreatyniny (Cr, *creatinine*) w surowicy wzrasta w stosunku do jej wyjściowych wartości o więcej niż 25%, lub $> 0,5$ mg/dl, bądź przekroczy wartość 1,0 mg/dl. Czwarta definicja zaproponowana przez *American College of Cardiology — National Cardiovascular Data Registry* pozwala na rozpoznanie CIN w sytuacji, gdy dochodzi do dwukrotnego wzrostu stężenia Cr w surowicy w stosunku do wartości prawidłowych (czyli przy stężeniu Cr $> 2,0$ mg/dl) bądź też w sytuacji, gdy uszkodzenie funkcji nerek po podaniu kontrastu wymaga zastosowania leczenia nerkozastępczego. Najczęściej stosowane definicje CIN opierają się na przedstawionych powyżej kryteriach, niemniej jednak żadna z nich nie określa dokładnego czasu po podaniu kontrastu, w jakim należy wykonać oznaczenia biochemiczne. Jak podaje Aguiar-Souto i wsp. [11] 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 2008 roku Harjai i wsp. [10] przeprowadzili badanie oceniające częstość występowania CIN w grupie 985 pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Kryteria rozpoznania CIN opierały się na wspomnianych już definicjach. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy zaproponowali nowy, trzystopniowy podział nasilenia CIN (*nephropathy grading system*):

- stopień 0 — brak nefropatii (wzrost Cr $\leq 25\%$ oraz Cr $\leq 0,5$ mg/dl);
- stopień 1 — łagodna nefropatia (wzrost Cr $> 25\%$, ale Cr $\leq 0,5$ mg/dl);
- stopień 2 — istotna nefropatia (wzrost Cr $> 0,5$ mg/dl).

Zaproponowany podział koreluje z poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak zawał serca, ponowna rewaskularyzacja wieńcowa (stopień 1 i 2) oraz z odległą śmiertelnością ze wszystkich przyczyn (stopień 2) [10].

PATOGENEZA NEFROPATII INDUKOWANEJ KONTRASTEM

Patomechanizm powstawania CIN jest złożony i nie został do końca poznany. Wiadomo, że środki kontrastowe mogą zarazem toksycznie oddziaływać na komórki kanalików nerkowych, które ulegają wakuolizacji i apoptozie, jak i bezpośrednio oraz pośrednio wpływać na ograniczenie przepływu krwi przez zewnętrzną część rdzenia nerki [4, 8]. Utrzymujący się przez kilka dni po podaniu kontrastu obniżony GFR oraz zwiększone frakcjonowane wydzielanie sodu świadczą, że martwica kanalików nerkowych (ATN, *acute tubular necrosis*) może odgrywać w tym procesie istotną rolę. Zastanawiający pozostaje jednakże fakt, dlaczego wspomniane nieprawidłowości stwierdza się zaledwie przez kilka dni, podczas gdy okres ten wydłuża się od jednego do trzech tygodni w przypadku innego niż środek cieniujący czynnika wywołującego ATN. Istnieje kilka teorii próbujących wytłumaczyć te odrębności. Jedna z nich mówi o mniejszym stopniu nasilenia martwicy kanalikowej w przypadku CIN. Inna natomiast, porównuje upośledzoną funkcję komórek kanalików, których morfologia pozostaje niezmienną, ze zjawiskiem „ogłuszenia” serca związanego z okresem poreperfuzyjnym. Autorzy tej ostatniej teorii podkreślają rolę redystrybucji błonowych białek transportujących z warstwy podstawno-bocznej ku światłu naczynia [5, 12].

Dostępne środki cieniujące stosowane do badań radiologicznych układu naczyniowego są pochodnymi kwasu benzoowego zawierającymi cząsteczki jodu (środki jodowe), które pochłaniają promieniowanie rentgenowskie. Preparaty te są rozpuszczal-



**Upośledzenie funkcji
nerek, cukrzyca,
odwodnienie, zastoinowa
niewydolność serca
zwiększają ryzyko
rozwoju CIN**



Najczęściej stosowane kryteria rozpoznania CIN to wzrost stężenia Cr o $> 25\%$ lub $> 0,5$ mg/dl po podaniu środka cieniującego

ne w wodzie, gdzie dysocjują na jony dodatnie i ujemne lub uzyskują ładunek obojętny, co decyduje o ich jonowości lub niejonowości. Wyróżnia się trzy generacje tych preparatów. Pierwsza generacja (preparaty hiperosmolarne), to środki jonowe cechujące się dużą osmolalnością (> 1500 mOsm/kg). Druga generacja (preparaty hipoosmolarne takie jak johexol), to środki niejonowe, monomery o osmolalności niższej od preparatów pierwszej generacji (500–850 mOsm/kg), aczkolwiek nadal wyższej wobec osmolalności osocza, a trzecia generacja (preparaty izoosmolarne, czyli jodixanol) to środki niejonowe, dimery o osmolalności około 290 mOsm/kg, czyli najbardziej zbliżonej do osmolalności osocza. Dostępny jest również jonowy hipoosmolarny preparat, jednak, jak wykazały wyniki przeprowadzonych badań, jego stosowanie wiąże się z większą częstością występowania CIN w grupie pacjentów z wyjściowo upośledzoną funkcją nerek, diabetyków oraz pacjentów otrzymujących duże dawki środka cieniującego [13]. Preparaty cieniujące nie podlegają przemianom metabolicznym w łożysku naczyniowym, nie uwalniają jodu i są stosunkowo szybko wydalane przez nerki [12, 14]. Należy pamiętać, że w rozwoju CIN oprócz rodzaju zastosowanego środka cieniującego duże znaczenie ma także jego ilość, która zostanie podana pacjentowi.

Do obliczenia maksymalnej dozwolonej dawki służy wzór MRDC (*maximal allowed radiocontrast dose*) = 5 ml środka kontrastowego \times masa ciała [kg]/stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl] [15].

Preparaty cieniujące, jako związki małowcząsteczkowe, słabo wiążące się z białkami łatwo przechodzą przez barierę filtracyjną kłębuszka nerkowego. W związku z faktem, że praktycznie nie podlegają reabsorpcji w kanalikach nerkowych, dochodzi do wzrostu ich stężenia w moczu, co wywala diurezę osmotyczną i prowadzi do zwiększonego wydalania wody i sodu. Wzrost ciśnienia osmotycznego wewnątrz cewek nerkowych

proceeds to a decrease in filtration pressure and GFR. Co więcej, duże stężenie sodu w kanaliku dystalnym powoduje zwiększony napływ chlorku sodu do plamki gęstej, powodując wzrost osmolalności płynu wewnątrzkomórkowego, otwarcie niespecyficznych kanałów anionowych i wydostanie się adenozynotrójfosforanu (ATP), z którego powstaje adenozyzna. Aktywacja receptorów adenozynowych A1 w tętniczce doprowadzającej powoduje skurcz tego naczynia, podczas gdy pobudzenie receptorów A2 powoduje, w mniejszym jednak stopniu, rozkurcz tętniczki odprowadzającej, dając w efekcie dalszy spadek filtracji kłębuszkowej. Ponadto zwiększony napływ sodu do grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego nasila aktywność metaboliczną komórek nabłonka w tej części nefronu oraz zwiększa zużycie tlenu, pogłębiając hipoksję zewnętrznej warstwy rdzenia [4, 8, 12].

W warunkach fizjologicznych niewielka zawartość tlenu w zewnętrznej warstwie rdzenia nerki, w połączeniu z energochłonnym procesem aktywnej reabsorpcji sodu w ramieniu wstępującym pętli Henlego cewki dalszej oraz transportem przeciwprądowym sprawia, że obszar ten jest szczególnie narażony na niedotlenienie. Uważa się, że głównym mechanizmem hipoperfuzji rdzenia nerki w odpowiedzi na podanie preparatów cieniujących jest zmiana stężenia mediatorów regulujących napięcie naczyń nerkowych prowadząca ostatecznie do ich skurczu. Proces ten przebiega dwuetapowo. Początkowo dochodzi do krótkotrwałego wzrostu przepływu nerkowego, po czym następuje długotrwały spadek perfuzji będący właśnie wynikiem skurczu naczyń nerkowych. Po podaniu preparatu kontrastującego zmniejszeniu ulega wydzielanie prostacykliny, tlenku azotu oraz stężenie w moczu cyklicznego 3,5-guanozynomonofosforanu. W surowicy wzrasta natomiast stężenie przedsiolkowego peptydu natriuretycznego, jonów wapnia, endoteliny 1 (czynnika wazo-

konstrykcyjnego, działającego dziesięć razy silniej od angiotensyny II), wazopresyny, adenozyiny nerkowej, prostaglandyny E₂ oraz neuropeptydu Y, który to pozostaje najsilniejszym czynnikiem wazoaktywnym spośród dotychczas poznanych [4, 5]. Pewne wątpliwości odnośnie do roli endoteliny w patogenezie CIN nasunęły wyniki badania z nieselektywnym antagonistą receptora endoteliny, który, jak się okazało, nie zapobiegał rozwojowi CIN [12].

Upośledzenie mikrokrążenia nerkowego może być także następstwem zmian właściwości fizykochemicznych krwi wywołanych donaczyniowym zastosowaniem środka cieniującego. Łożysko naczyniowe rdzenia nerki, a konkretnie naczynia proste, tworzą układ drobnych naczyń o bardzo małej średnicy. Utrzymanie prawidłowego przepływu przez tak zbudowaną sieć naczyń jest możliwe dzięki małej lepkości krwi. Podanie środka cieniującego, zwłaszcza izo- i wysokoosmolarnego, znacznie zmienia te parametry. Zwiększenie lepkości krwi może podnosić ciśnienie w śródmiaższu kanalików nerkowych, prowadząc do zmniejszenia przepływu, a w konsekwencji do hipoksji rdzenia nerki [12]. Niedotlenienie jest czynnikiem generującym stres oksydacyjny, a zatem zwiększającym produkcję wolnych rodników. Wzrost osmolarności przesącza w kanalikach nerkowych stanowi również źródło stresu, ale tym razem hiperosmolarnego, który to również generuje powstawanie wolnych rodników. Na skutek hipoksji tkanek, w mitochondriach dochodzi do produkcji reaktywnych form tlenu. Jedną z teorii mówi o inaktywacji tlenu azotu wydzielanego w śródbłonku przez rodniki hydroksylowe. W związku z faktem, że żelazo katalizuje powstawanie rodników hydroksylowych, toksyczne oddziaływanie reaktywnych form tlenu wzrasta w jego obecności. Te niezwykle reaktywne rodniki powstają w następstwie reakcji Fentona i według teorii Coopera hamują wydzielanie w śródbłonku, działają

tego wazodilatacyjnie, tlenu azotu [3]. Wyniki innych badań wykazały jednak, że stres oksydacyjny powstający wtórnie do donaczyniowego podania żelaza nie powodował ostrego uszkodzenia nerek, nie wpływał na przepuszczalność błony kłębuszka (nie stwierdzono albuminurii i białkomoczu), ani nie zaburzał funkcji kanalików nerkowych (nie występowała enzymuria). Nie należy jednak zapominać, że komórki mogą produkować różne rodzaje wolnych rodników. Jak wykazano, niektóre antyoksydanty mają korzystne działanie w eksperymentalnym leczeniu chorób nerek, a czynniki neurotoksyczne wpływają na zmniejszenie ich stężenia w obrębie narządu [16, 20].

ZAPOBIEGANIE CIN

Nefropatia indukowana kontrastem pogarsza dalsze rokowanie pacjentów, u których wystąpiło to powikłanie. Znalezienie skutecznego sposobu zapobiegania rozwojowi CIN mogłoby przyczynić się do poprawy odległego rokowania pacjentów, jak również skrócićby okres hospitalizacji [6]. Od wielu lat podejmowane są liczne próby ustalenia postępowania chroniącego przed rozwojem CIN, jednakże efekty tych prac nadal pozostają niezadowolające. Wobec braku skutecznych metod farmakologicznego zapobiegania CIN podstawowe znaczenie w profilaktyce odgrywa unikanie jednoczesnego przyjmowania leków nefrotoksycznych i środków cieniujących, a także — w miarę możliwości — zastępowanie badań z użyciem kontrastu, innymi metodami diagnostycznymi, takimi jak ultrasonografia, badania radioizotopowe lub w niektórych przypadkach rezonans magnetyczny.

Poniżej przedstawiono leki, których zastosowanie może wpływać modyfikująco na rozwój i przebieg CIN.

■ Nawodnienie

Nawodnienie jak dotychczas stanowi jedyną udowodnioną w badaniach klinicznych me-



Patomechanizm rozwoju CIN jest związany z niedotlenieniem zewnętrznej warstwy rdzenia nerki

todę postępowania zmniejszającą ryzyko występowania CIN. Mimo to brakuje jednoznacznego stanowiska ekspertów odnoszącego się do właściwego schematu nawodnienia, który należałoby zastosować u pacjentów poddawanych kontrastowym badaniom naczyniowym. Na podstawie danych zawartych w dostępnym piśmiennictwie zaleca się przyjmowanie co najmniej 100 ml/godzinę płynów doustnie lub dożylnie, od 4 do 10 godzin przed badaniem i kontynuowanie takiego schematu przez 6 do 24 godzin po badaniu. Uwagę zwraca różnie długi okres, w którym zaleca się kontynuowanie terapii. Rodzaj stosowanego płynu również pozostaje dyskusyjny. Niemniej jednak wedle ostatnich badań, nawodnienie płynem izotonicznym wykazuje wyższość nad hipotonicznym, co tłumaczy się lepszym wypełnieniem łożyska wewnątrznaczyniowego przez płyn izotoniczny i następczym hamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [3, 5, 16].

■ Wodorowęglan sodu

Środowisko kwaśne sprzyja powstawaniu wolnych rodników, a wodorowęglan sodu, jak się uważa, hamuje powstawanie reaktywnych form tlenu. W związku z faktem, że pH moczu w kanalik bliższym wynosi około 6,7, natomiast w okolicy brodawki nerkowej już 7,4 założono, że alkalizacja kanalików powinna teoretycznie zapobiegać rozwojowi CIN, podobnie jak naturalnie obojętne środowisko chroni brodawkę nerkową. Wyniki badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazały, że wodorowęglan sodu skuteczniej zapobiega niedokrwiennemu uszkodzeniu nerek aniżeli chlorek sodu [3]. Inni naukowcy [17, 18] udowodnili także, że nawodnienie z zastosowaniem wodorowęglanu sodu na godzinę przed badaniem kontrastowym lepiej chroni przed rozwojem CIN niż wykorzystanie do tego celu samej soli fizjologicznej. Wyniki przeprowadzonej niedawno metaanalizy obejmującej grupę 1734 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

także potwierdziły większą korzyść wynikającą z zastosowania wodorowęglanu sodu w prewencji CIN w porównaniu z nawodnieniem samą solą fizjologiczną [19].

■ Diureza forsowana

Jedną z zaproponowanych metod zapobiegania CIN polegała na podawaniu furosemidu, czy mannitolu wraz z 0,45% NaCl w celu nasilenia diurezy. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że taki schemat postępowania istotnie zwiększa ryzyko rozwoju CIN [20]. Analiza wykonana przez Majumdar i wsp. [21] w grupie 92 osób z upośledzoną funkcją nerek, których poddano koronarografii, potwierdziła rozwój CIN aż u 50% pacjentów, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo odsetek ten wynosił 28%. Wyniki tej analizy pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez wielu innych badaczy. Majumdar zaproponował ponadto, aby przed planowaną angiografią naczyń wieńcowych całkowicie odstąpić od doustnego przyjmowania furosemidu przez pacjentów. Niemniej jednak do odmiennych wniosków doszli autorzy badania o akronimie MYTHOS wykazując, że metoda diurezy forsowanej wiąże się z ograniczeniem częstości występowania CIN (6% w grupie badanej v. 17% w grupie kontrolnej) oraz istotnym zmniejszeniem wewnątrzszpitalnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [22]. Wyniki tego ostatniego badania rzucają nowe światło na, jak dotychczas uważano, negatywny wpływ furosemidu na patogenezę CIN, przyczyniając się jednocześnie do braku jednoznacznej opinii ekspertów dotyczącej korzystnego bądź negatywnego wpływu diurezy forsowanej na występowanie CIN.

■ N-acetylocysteina

N-acetylocysteina (NAC) to acetylowa pochodna aminokwasu L-cysteiny, źródło grup sulfhydrylowych. Jest rozkładana w organi-



Właściwe nawodnienie stanowi powszechnie uznaną metodę prewencji CIN

zmie do metabolitów, które uczestniczą w syntezie glutationu, stąd też bierze udział w procesach detoksyfikacji oraz pełni funkcję wymiatacza wolnych rodników. Mechanizm działania NAC jest wielokierunkowy. N-acetylocysteina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez zwiększenie produkcji tlenu azotu w śródbłonku naczyń krwionośnych. Jak wykazały badania, suplementacja grup sulfhydrylowych zmienia aktywność układu RAA, prawdopodobnie poprzez hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę, co również przynosi efekt wazodylatacyjny. Zarówno poprawa parametrów hemodynamicznych nerek, jak i bezpośrednie działanie antyoksydacyjne wywierane przez NAC może zapobiegać rozwojowi CIN. Ponadto wydaje się, że NAC hamuje za pośrednictwem cyklu glutationowego aktywność czynnika martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*), czynnika biorącego udział w patomechanizmie ostrego uszkodzenia nerek [3, 5]. N-acetylocysteina wpływa na zmniejszenie stężenia Cr w surowicy, nie zmienia jednak wartości GFR prawdopodobnie w wyniku aktywacji kinazy kreatyninowej oraz zwiększenia sekrecji kanalikowej. Przypuszczalnie ten właśnie mechanizm działania leku jest odpowiedzialny za istotny spadek stężenia Cr w surowicy osób z prawidłową funkcją nerek, którzy zgodnie ze schematem badania przeprowadzonego przez Hoffmann i wsp. [1] otrzymali NAC w dawkach podzielonych kilka godzin wcześniej.

Skuteczność NAC w prewencji CIN pozostaje jednakże dyskusyjna. Zarówno Webb i wsp. [23], jak i Oldemeyer i wsp. [24] przeprowadzili odrębnie randomizowane, kontrolowane placebo badania w grupach pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, poddawanych badaniom z użyciem kontrastu. W pierwszym badaniu uczestniczyło 487 osób, a w drugim 96. Wyniki obu badań sugerują brak wpływu NAC na redukcję ryzyka rozwoju CIN. Niemniej jednak przeprowadzona ostatnio metaanaliza 26 badań,

obejmująca 5530 pacjentów wykazała, że NAC istotnie zmniejsza częstość występowania CIN. Do ciekawych wniosków doszedł natomiast Aslam [25], a mianowicie po przeanalizowaniu 18 badań pochodzących z lat 1966–2004 stwierdził on, że zastosowanie NAC wraz z okołozabiegowym nawodnieniem pacjenta 0,45% NaCl zapobiega rozwojowi CIN w grupie osób, u których zastosowano niskoosmolarny, niejonowy środek cieniujący, ale taki schemat postępowania nie przeciwdziała wystąpieniu CIN w przypadku zastosowania środka izoosmolarnego. Ponadto zauważył on, że w grupie starszych osób, chorujących na cukrzycę, bądź też wśród pacjentów otrzymujących wysokoosmolarny środek cieniujący NAC wykazuje korzystne działanie.

Biodostępność doustnej postaci leku, ze względu na efekt pierwszego przejścia, sięga nie więcej niż 20% (znacznie większe stężenie NAC można uzyskać stosując postać dożylną). Po doustnym podaniu NAC jej największe stężenie w surowicy krwi stwierdza się po upływie godziny, natomiast czas półtrwania wynosi 2,3 godziny. Jak zauważył Carbonell i wsp. skuteczność NAC w prewencji CIN zależy od zastosowanej dawki. Nie udało się jednak do obecnej chwili wypracować jednego, wspólnego schematu podawania NAC, co też zapewne stanowi przyczynę różnych wniosków płynących z przeprowadzonych badań oraz braku wspólnej opinii ekspertów odnośnie roli tego leku w rozwoju CIN [2, 3].

■ **Kwas askorbinowy**

Jak wykazano w badaniu przeprowadzonym w grupie 231 osób, kwas askorbinowy w dawce łącznej 7 g podawany przed i po badaniu z użyciem środka cieniującego, zmniejszał częstość występowania CIN (9% v. 20% w grupie stosującej placebo) [3]. Wyniki badań opublikowane przez innych badaczy [26, 27] nie potwierdziły cytoprotekcyjnych właściwości kwasu askorbinowego w rozwoju CIN.



Brakuje jednoznacznych badań potwierdzających ochronną rolę N-acetylocysteiny oraz statyn w rozwoju CIN

■ Aminofilina i teofilina

W grupie pacjentów z upośledzoną funkcją nerek oraz u osób chorujących na cukrzycę mięśniówka naczyń nerkowych jest znacznie bardziej wrażliwa na wazokonstrykcyjny wpływ adenozyliny. Okazało się jednak, że działające antagonistycznie wobec receptora A1 oraz A2 aminofilina i teofilina nie zmniejszały częstości występowania CIN [5].

■ Dopamina

Małe dawki dopaminy (1–3 µg/kg/min) stymulujące receptory D1 znajdujące się w mięśniówce tętnic nerkowych i kręgowych prowadzą do ich rozszerzenia, zmniejszając opór następczy serca oraz zwiększając przepływ nerkowy. W przeprowadzonych dotychczas badaniach wśród chorych z upośledzoną funkcją nerek nie wykazano jednoznacznie korzyści wynikających ze stosowania dopaminy w prewencji CIN. W jednym z badań stwierdzono natomiast, że w grupie pacjentów z chorobą naczyń obwodowych stężenie Cr w surowicy po podaniu środka cieniującego było wyższe u osób otrzymujących dopaminę niż w grupie kontrolnej [5, 28].

■ Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia, blokując kanały wapniowe, zwłaszcza typu L, hamują napływ jonów wapnia do komórki i silnie rozkurczają naczynia doprowadzające kłębuszków nerkowych, co wpływa na wzrost przepływu krwi przez nerki. Leki z tej grupy mogą przynosić korzystne efekty w prewencji CIN i, jak zauważył Neumayer i wsp. [29], terapię należy rozpocząć dzień przed oraz kontynuować przez 3 dni po zastosowaniu środka kontrastującego [5, 30]. Dane dotyczące skuteczności antagonistów wapnia pozostają jednak bardzo skąpe i nadal niejednoznaczne.

■ Statyny

Mechanizm nefroprotekcijnego działania statyn jest złożony. Inhibitory reduktazy

3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A, powszechnie stosowane jako leki hipolipemizujące, odpowiadają między innymi za redukcję liczby receptorów dla angiotensyny, zmniejszenie syntezy endoteliny, molekuł adhezyjnych w śródbłonku naczyniowym, ponadto ograniczają produkcję wolnych rodników, jak również zwiększają biodostępność tlenu azotu w nerce. Wszystkie wspomniane mechanizmy uczestniczą w patogenezie CIN co sprawia, że statyny mogą stanowić czynnik korzystnie wpływający na zapobieganie rozwojowi tego powikłania. Poparciem dla zaproponowanej hipotezy okazały się niedawno ogłoszone wyniki badań, które przeprowadzono zarówno w grupach chorych poddawanych pilnym zabiegom PTCA z powodu ostrego zespołu wieńcowego, jak i zabiegom planowym. Autorzy tych badań wykazali, że zastosowanie atorwastatyny przed zabiegiem PTCA stanowi niezależny czynnik zmniejszający ryzyko rozwoju CIN [31]. Wyniki kilku metaanaliz poddały jednakże w wątpliwość jednoznaczność rolę statyn w prewencji tego powikłania, dlatego też, jak podkreślają eksperci, konieczne jest przeprowadzenie dalszych dobrze zaprojektowanych badań, które pozwoliłyby zweryfikować istniejące dane [6, 32].

■ Inne leki

Nadzieje w zapobieganiu rozwojowi CIN niosą fenoldopam, obwodowy agonista receptorów D_{1A} oraz prostaglandyna E1, jednak ze względu na brak dużych randomizowanych badań ich skuteczność również pozostaje dyskusyjna [5].

Nefropatia indukowana kontrastem stanowi bardzo złożony problem kliniczny, także w aspekcie ekonomicznym. Autorzy licznych metaanaliz wykazując istnienie związku pomiędzy ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym kontrastem radiologicznym, a zwiększonym w tej grupie pacjentów ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości, zwró-

cili tym samym uwagę na interdyscyplinarny charakter zagadnienia CIN. Świadomość niebezpieczeństwa, jakie niesie ze sobą wystąpienie CIN, powinna skłaniać każdego

lekarza kierującego pacjenta na badanie z użyciem kontrastu, do wdrożenia działań profilaktycznych, które pozwoliłyby zmniejszyć ryzyko rozwoju tego powikłania.

PIŚMIENNICTWO

- Hoffmann U., Fischereider M., Kruger B., Drobnik W., Kramer B. The value of N-acetylcysteine in the Prevention of radiocontrast Agent-Induced Nephropathy Seems Questionable. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 407–410.
- 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.
- Sanaei-Ardekani M., Movahed M.R., Movafagh S., Ghahramani N. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2005; 6: 82–88.
- Klinger M., Penar J. Ostra niewydolność nerek po stosowaniu radiologicznych środków cieniujących. W: Matuszkiewicz-Rowińska J. (red.). Ostra niewydolność nerek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006; 214–222.
- Lindholt J.S. Radiocontrast Induced Nephropathy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 25: 296–304.
- Pappy R., Stavrakis S., Henneby T., Abu-Fadel M. Effect of statin therapy on contrast-induced nephropathy after coronary angiography: A meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2011; 151: 348–353.
- Jakobsen J. Physiological effects of contrast media for use in multidetector row computer tomography. *Eur. J. Radiology* 2007; 62: 14–25.
- Manna L.G., Goffredo L., Capecci A. i wsp. Risk for Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Artif. Organs* 2010; 34 (6): 193–199.
- 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 (12): 1373–1380.
- 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.
- Aguiar-Souto P., Valero-Gonzalez S. When to test renal function to disclose contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (6): 812–819.
- Rudnick M., Tumlin J. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy. *UpToDate* 2011.
- Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. 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.
- Walecki J., Michalak J., Zawadzki M. Angiografia żył i tętnic obwodowych. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005: 44–52.
- Gorczyca-Michta I., Wożakowska-Kapton B. Nefropatia kontrastowa u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym. *Post. Kardiol. Interw.* 2011; 2 (24): 165–172.
- Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. 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.
- Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. i wsp. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
- Meier P.P., Gurm H.S. Is simpler also better? Brief sodium bicarbonate infusion to prevent contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (7): 921–925.
- Kunadian V., Zaman A., Spyridopoulos I., Qio W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: A meta-analysis of published clinical trials. *Eur. J. Radiol.* 2011; 79: 48–55.
- Solomon R., Werner C., Mann D., D'Elia J., Silva P. 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.
- Majumdar S.R., Kjellstrand C.M., Tymchak W.J. 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 (4): 602–609.
- Marenzi G., Ferrari C., Marana I. i wsp. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) Trial. *J. Am. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (1): 90–97.
- Webb J., Pate G., Humphries K., Buller C. i wsp. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-in-

- duced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am. Heart J.* 2004; 148: 422–429.
24. Oldemeyer J.B., Biddle W.P., Wunderman R.L. i wsp. Actylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am. Heart J.* 2003; 146: e23.
 25. Aslam F. Acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients submitted to Lower osmolar contrast media but not in patients submitted to ISO-osmolar contrast media and in high er risk patients: a meta-analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2006; 7: 81–126.
 26. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Bernstein S.J., Carlos R.C. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 284–294.
 27. Lee H.C., Sheu S.H., Liu I.H. i wsp. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J. Nephrol.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534235> (dostęp 2011.04.20)
 28. Lüllmann H., Mohr K., Hein L. Ilustrowane kompendium farmakologii. Dopamina. Wydawnictwo Czelej 2008; 118–119.
 29. Neumayer H.H., Junge W., Kufner A., Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; 4: 1030–1036.
 30. Król J., Grzywanowska-Laniewska I., Tomaszewska-Kiecana M. Antagoniści kanału wapniowego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W: , Dłużniewski M. (red.). Jak stosować leki kardiologiczne w codziennej praktyce. Wyd 1. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010: 107–118.
 31. Patti G., Ricottini E., Nusca A. i wsp. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMY-DA-CIN [Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Contrast Induced Nephropathy] Trial. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 1–7.
 32. Takagi H., Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials of effects of periprocedural atorvastatin on aontrast-induced nephropathy. *Int. J. Cardiol.* 2011; 153: 323–337.