

Kontrasna nefropatija i perkutane koronarne intervencije

Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Zoran Perišić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović, Aleksandar Stojković, Boris Đinđić, Emina Dimitrijević, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Slavoljub Mitov

Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Niš

Sažetak

Pogoršanje bubrežne funkcije u vezi sa upotrebom kontrasta ima značajne kliničke posledice, uključujući produženu hospitalizaciju, potrebu za lečenje dijalizom i povećan rizik mortaliteta. Ishod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i akutnom bubrežnom insuficijencijom posle perkutanih intervencija može biti katastrofalan sa hospitalnim mortalitetom 20 % i godišnjim mortalitetom do 66 %. Nefropatija uzrokovana kontrastnim sredstvima može nastati kao komplikacija dijagnostičkih i terapijskih procedura koje zahtevaju parenteralno korišćenje kontrasta i predstavlja treći vodeći razlog pojave akutne bubrežne insuficijencije (ABI) u bolničkim uslovima, odgovoran za oko 12 % svih slučajeva ABI.

Kontrasna nefropatija se definiše kao povećanje kreatinina u serumu u apsolutnom iznosu preko 44 (imol/1 ili kao relativno povećanje 25 % iznad početne vrednosti, pre perkutane intervencije, u odsustvu drugih razloga pogoršanja bubrežne funkcije¹⁻⁴. Problem kontrasne nefropatije je važan kod bolesnika sa perkutanom koronarnim intervencijama, zbog veće količine kontrasta u toku ovih procedura. Svakako da ovaj problem ima značaja i u drugim dijagnostičkim postupcima gde se koristi kontrast. Senzitivni testovi otkrivaju blago prolazno narušavanje bubrežne funkcije kod najvećeg broja bolesnika koji se podvrgavaju perkutanom koronarnim intervencijama. Klinički značajno oštećenje bubrega sa izraženijim porastom serum kreatinina označava se kao kontrasna nefropatija (CIN) i dešava se mnogo ređe^{4,5}. Pogoršanje bubrežne funkcije posle korišćenja angiografskog kontrasta je udruženo sa produženim trajanjem hospitalizacije, ali i češćim kardiovaskularnim komplikacijama posle PCI. Pogoršanje bubrežne funkcije posle dobijanja angiografskog kontrasta prati i lošija kasnija prognoza bolesnika.

Kod bolesnika koji imaju nizak početni klirens kreatinina (ispod 25 ml/min.), pre procedure sa korišćenjem kontrasta, postoji visok rizik razvoja ozbiljne kontrasne nefropatije, pojave akune bubrežne insuficijencije, uključujući i potrebu za dijalizom. U većini slučajeva nivo serum kreatinina dostiže maksimum između 2 i 5 dana i normalizuje se posle dve nedelje. Akutna bubrežna insuficijencija koja zahteva dijalizni postupak prisutna je u 0,4 % bolesnika sa ABI^{3,4,6,7}.

Učestalost CIN je značajna kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću i iznosi između 15 i 55 %⁴⁻⁹. Viša vrednost početnog kreatinina praćena je većim rizikom pojave CIN i saopštena je učestalost pojave nefropatije kod 2 % bolesnika sa početnim kreatininom manjim od 107 (imol/1, 10,4 % kod bolesnika sa kreatininom 107-168 (amol/l) i 68 % kod bolesnika sa serum kreatininom preko 177 (imol/1).

Ispoljavanje kontrasne nefropatije posle PCI razlikuje se u učestalosti između studija, zbog razlike u definiciji i laboratorijskim kriterijumima, razlike u vulnerabilnosti ispitivane populacije, kao i tipa i količine upotrebljenog kontrasta^{5,9}. Narušena bubrežna funkcija pre PCI je glavni faktor rizika pojave CIN.

Ključne reči: radiokontrast, akutna bubrežna insuficijencija, radiokontrastna nefropatija

Mehanizam i faktori rizika

Mehanizmi kojima kontrasni agens dovodi do pogoršanja bubrežne funkcije su smanjenje bubrežnog protoka krvi sa ishemijskom parenhimom i direktno toksično oštećenje ćelija tubula bubrega. Medula bubrega ima veće

potrebe u kiseoniku i u slučaju smanjenog protoka krvi i ishemijske dolazi do povećanja perivaskularnog hidrostatskog pritiska i povećanja viskoznosti. Faktori koji kompromituju vazodilataciju u meduli, kao što su nesteroidni inflamatorni lekovi, mogu pogoršati bubrežnu funkciju posle izlaganja kontrastu^{7,12}. Pored toga, periproceduralna hipotenzija nepovoljno utiče na bubrežnu

funkciju CIN, a posebno nepovoljan uticaj ima prolongirana hipotenzija kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću.

Tačan mehanizam razvija CIN nije dovoljno poznat. Pojačana vazokonstrikcija renalnih arteriola, usled delovanja adenoizina, endotelina i smanjenja nitrooksida i prostaglandina dovodi do smanjenja bubrežne perfuzije. Dolazi do pojave ishemije delova medule bubrega. Kontrasni agensi mogu dovesti i do direktnog toksičnog oštećenja tubula bubrega, vakuolizacije ćelija i poremećaja mitohondrijalne funkcije.

Intraarterijsko davanje radiokontrasta nosi veći rizik razvoja CIN od intravenskog davanja.

Hronična bubrežna bolest je čest komorbiditet kod bolesnika kojima treba da se radi perkutana koronarna intervencija (PCI). Postoje dokazi da kompromitovana bubrežna funkcija, čak i u lakšem stepenu, može imati nepovoljan uticaj na prognozu bolesnika posle PCI. Nivo kreatinina u serumu nije dovoljno osetljiv pokazatelj rizika pojave CIN 1; podložan je uticaju drugih faktora kao što su telesna građa, životna starost i pol.

Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću imaju povećan rizik pojave kontrastom uzrokovane nefropatije (CIN), prilikom perkutanih koronarnih intervencija⁷⁹⁹. Faktori rizika za nastanak kontrastne nefropatije su prethodna hronična bubrežna bolest, starija životna dob (preko 75 godina), smanjen klirens kreatinina, dijabetes melitus, akutni infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, kardiogeni šok. Hipovolemija ima dokazan nepovoljan uticaj⁴⁰⁰⁰. Stanja koja dovode do malog efektivnog cirkulišućeg volumena, kardiogeni šok, hipotenzija, kongestivna srčana insuficijencija sa ejakcionom frakcijom ispod 40 %, značajno povećavaju rizik pojave CIN. Ženski pol nosi veći rizik nastanka CIN, ali ovo može biti posledica starije životne dobi žena koje u perkutanim procedurama dobijaju kontrast.

Posle perkutane koronarne intervencije sa korišćenjem angiografskog kontrasta dolazi do prolaznog povećanja kreatinina u serumu, sa maksimalnom vrednošću kreatinina trećeg dana posle davanja kontrasta i popravljanjem bubrežne funkcije unutar 10 dana od PCI. Mali je rizik razvoja značajne nefropatije u odsustvu porasta kreatinina u serumu preko 44 (μmol/l, u prvih 24 sata. Bolesnike sa hroničnom bubrežnom bolešću je potrebno pratiti posle perkutane koronarne intervencije, jer do pogoršanja bubrežne funkcije može doći i posle 3 do 5 dana nakon procedure. Potrebno je izbegavati ponavljanje perkutane intervencije sa korišćenjem kontrasta u prvih 2 do 4 nedelje posle PCI, ukoliko je moguće⁹⁷².

Evropska i američka radiološka asocijacija su predložile potrebu procene postojanja faktora rizika kao što su: srčana insuficijencija, dehidracija, starosna dob i pridruženo korišćenje nefrotoksičnih lekova, uz merenje nivoa kreatinina u serumu, kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću. Potrebna je adekvatna hidracija pre i posle procedure sa korišćenjem kontrasta. Treba izbegavati ponavljanje procedura sa upotrebom kontrasta u kratkom vremenskom intervalu. Bolesnici sa normalnom bubrežnom funkcijom bez pridruženih faktora razvoja CIN ne zahtevaju sistematsko određivanje krea-

tinina u serumu pre intervencije. Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolešću treba da imaju određen kreatinin u serumu i potrebno je izračunati klirens kreatinina. Ukoliko je klirens kreatinina ispod 50 ml/min., pogotovo ako su pridruženi drugi faktori rizika, neophodno je razmotriti mogućnost alternativne dijagnostičke tehnike bez kontrasta. Ukoliko je neophodno korišćenje kontrastnog agensa, preporučuje se niskoosmolarni agens, u minimalnoj količini. Bolesnici sa dijabetom i hroničnom bubrežnom bolešću su pod visokim rizikom nastanka CIN 4–6 puta većim u odnosu na odsustvo ovih faktora. Neophodno je u narednih 24 do 48 sati ponovo izmeriti kreatinin u serumu.

Faktori na koje se može uticati u toku perkutane koronarne intervencije su volumen i vrsta kontrasta, ponavljane procedure sa korišćenjem kontrasta u kratkom vremenskom razmaku, hemodinamska nestabilnost i hipotenzija, dehidracija, anemija, hipoalbuminemija, korišćenje aminoglikozida, nesteroidnih antiinflatornih lekova.

Rizik pojave CIN eksponencijalno raste sa porastom broja rizik faktora. Razvijeni su modeli predviđanja visine rizika pojave CIN posle PCI⁹¹. Nije neophodno pre PCI procedure određivati nivo serum kreatinina kod svakog bolesnika, ali kod postojanja hronične bubrežne bolesti, dijabetes melitusa, kao i kod bolesnika sa značajnom arterijskom hipertenzijom, potrebno je pre davanja kontrasta izmeriti kreatinin u serumu. Klirens kreatinina, odnosno nivo glomerularne filtracije se određuje iz serumskog kreatinina korišćenjem Cockcroft-Gautove formule ili formule MDRD.

Učestalost pojave kontrastne nefropatije je ispod 2 %. Kod visoko rizičnih bolesnika, sa prethodnom hroničnom bubrežnom bolešću, dijabetom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, kao i kod bolesnika starije životne dobi, učestalost pojave CIN raste do 20–30 %. Pogoršanje bubrežne funkcije, pod uticajem kontrasta, udruženo je sa produženim bolničkim lečenjem, ali i sa povećanim morbiditetom i mortalitetom.

Razvijen je metod za predviđanje rizika CIN kod bolesnika sa perkutanim koronarnim intervencijama⁹⁷¹². Skor rizik faktora uključuje hipotenziju (ispod 80 mmHg u trajanju preko jednog sata), sa neophodnošću uključivanja inotropnog agensa; kongestivnu srčanu insuficijenciju III i IV NYHA klase, starost bolesnika preko 75 godina, dijabetes melitus, hemodinamsku nestabilnost u toku perkutane intervencije sa neophodnošću uvođenja intraaortne balon pumpe. Od velikog je značaja i količina upotrebljenog kontrasta i svakih 100 ml kontrasta se povećava rizik za jedan poen, a važna je i redukovana bubrežna funkcija sa smanjenim klirensom kreatinina.

Rizik skor ispod 6 poena udruženo je sa pojavom CIN 7,5 %, a rizik skor preko 16 sa pojavom CIN 57 %. Mada nije definitivno utvrđeno da ACE inhibitori i nesteroidni antiinflamatorni lekovi značajnije utiču na pojavu CIN, nađeno je da ovi lekovi smanjuju bubrežni protok krvi i da su potencijalno štetni u toku izvođenja procedura sa korišćenjem kontrasta¹⁰¹¹.

Među angiografskim kontrastima koji su u upotrebi postoji razlika u stepenu nefrotoksičnosti. Toksičnost je veća kod jonskih kontrasta, u odnosu na nejonske kon-

traste. U meta-analizi 45 studija veća učestalost pogoršanja bubrežne funkcije nađena je posle korišćenja visoko osmolarnih u odnosu na nisko osmolarne kontraste.

Volumen aplikovanog kontrasta je glavni faktor na koji se može uticati u toku perkutane koronarne procedure. U jednom ispitivanju je davanje 600 ml ili više kontrasta u toku intervencije dovelo do pojave CIN u 50 % bolesnika sa dijabetom, a davanje 200 do 400 ml kontrasta je uzrokovalo CIN kod 20 % bolesnika. U ovom ispitivanju je sa svakih 100 ml povećanja količine kontrasta, rastao rizik pojave CIN za 30 %. Jodni kontrasti se klasifikuju prema osmolarnosti na visokoosmolarne, niskokontrastne i izoosmolarne. Pojava kontrastne nefropatije ređe je nastajala kod niskoosmolarnih u odnosu na visokoosmolarne kontraste. Izoosmolarni kontrast je takode ređe dovodio do pojave CIN⁴⁹.

Još je 1968. godine predloženo korišćenje nejonskog niskotoksičnog kontrasta i od tada je veliki broj kontrasta razvijen. Kontrasti se razlikuju u osmolarnosti, viskoznosti i stepnu nefrotoksičnosti. Dele se na nisko i visokoosmolarne. Osmolarnost se izražava odnosom broja čestica joda u odnosu na ukupan broj rastvorenih čestica. Veći odnos izražava veće zadržavanje X zraka zbog većeg broja jodnih čestica po jedinici volumena. Kontrastni agens sa odnosom 1,5:1 je jonski monomer, hiperosmolarni 1000–2000. Nejonski monomer ili jonski dimer sa odnosom 3:1 je nisko osmolarni kontrast sa osmolarnošću 500–1000. Kontrast sa odnosom 6:1 ima osmolarnost oko 300. Prednost treba dati nisko i izoosmolarnim kontrastima. Faktori rizika za razvoj CIN uključuju visoko osmolarni kontrast, jonski kontrast, viskoznost kontrasta i veći volumen kontrasta.

Direktna veza između osmolarnosti i nefrotoksičnosti je utvrđena kod kontrastnih agenasa sa osmolarnošću preko 800. Meta-analiza 25 studija je pokazala da kontrastni agensi visoke osmolarnosti povećavaju rizik nastanka CIN kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću, ali ima uticaj i viskoznost kontrasta. Utvrđeno je da jonski kontrasti imaju veću nefrotoksičnost od nejonskih.

Prevenција kontrasne nefropatije

Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću i rizikom nastanka kontrastne nefropatije potrebno je najpre preispitati neophodnost izvođenja procedure sa korišćenjem kontrastnog agenasa. Potrebno je razmotriti mogućnost alternativnog dijagnostičkog ispitivanja koje ne zahteva upotrebu kontrasta. Ukoliko je planirano davanje kontrasta, potrebno je prethodno odrediti serumski kreatinin i ponoviti analizu u narednih 48 sati, posle procedure.

Pre perkutane intervencije isključiti lekove koji imaju nepovoljan uticaj na bubrežnu funkciju, kao što su aminoglikozidi, nesteroidni antireumatici itd.⁴⁹ Kod svakog bolesnika sa rizikom pogoršanja bubrežne funkcije potrebno je prethodno proceniti klirens kreatinina. Zbog rizika nastanka laktatne acidoze, ukoliko dođe do pojave CIN, a kod dijabetičara isključiti metformin dva dana pre intervencije, pogotovo ukoliko je klirens kreatinina ispod 40 ml/min.

Adekvatna hidracija bolesnika i smanjenje količine kontrasta predstavljaju najvažnije mere prevencije kontrastne nefropatije. Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću potrebna je priprema bolesnika i hidracija fiziološkim rastvorom pre intervencije. Tečnost se može davati intravenskim putem ili per os i pokazano je da je pareteralni način pouzdaniji, kao i da je izotonični rastvor bolji od hipotoničnog. Protokol koji se preporučuje u prevenciji CIN kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću je davanje 1 ml/kg/h, sa početkom 12 sati pre procedure i nastavkom još 12 sati posle procedure⁵⁰. Bolesnici sa ozbiljnije narušenom kontraktilnom funkcijom miokarda se pripremaju obazrivije, sa laganijom hidracijom i potrebno je pratiti diurezu, a takođe i simpomatski status da bi se izbeglo pogoršanje srčane insuficijencije.

Hidracija je pouzdan način zaštite bolesnika od pojave CIN⁵⁰. U jednom ispitivanju serumski kreatinin je porastao preko 0,5 ml/dl kod 34,6 % bolesnika koji su tečnost uzimali oralno u poređenju sa 3,7 % bolesnika koji su intravenski dobijali fiziološki rastvor u toku 24 sata, počevši 12 sati pre procedure. Prolongiranu intravensku infuziju tečnosti je teško sprovesti kod ambulanih bolesnika, zbog kratkog boravka u bolnici. Jedno ispitivanje je poredilo intravensko davanje tečnosti 12 sati pre procedure i 12 sati posle, sa oralnim uzimanjem tečnosti i pojedinačnom intravenskom infuzijom nakon procedure. Nađeno je manje pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika koji su dobijali intravensku infuziju tečnosti.

Malo ima relevantnih informacija u vezi farmakoloških intervencija u prevenciji CIN⁵⁰. Kod visoko rizičnih bolesnika mogu se davati N-acetilcistein i askorbinska kiselina, pored hidracije bolesnika. Pojedine studije su pokazale efikasnost preventivnog davanja natrijum bikarbonata.

Pretpostavljeno je da alkalizacija tubulame tečnosti može koristiti u smanjenju nivoa slobodnih kiseoničkih radikala. Pokazano je manje narušavanje bubrežne funkcije kod bolesnika koji su dobijali i izotonični rastvor natrijum-bikarbonata.

N-acetil cistein može da smanji nefrotoksičnost kontrastnog agenasa preko antioksidantnog i vazodilatatornog efekta. Veći broj studija nije pokazao značajniji uticaj ovog agenasa u smislu prevencije CIN, ali se ovi rezultati moraju tretirati sa oprezom s obzirom na veliku heterogenost nalaza. Nisu utvrđeni ni efekti N acetil cisteina na dugoročnu prognozu bolesnika posle PCI, i potrebna su dodatna ispitivanja.

Forsirana diureza korišćenjem furosemda, manitola, dopamina ili kombinacijom ovih nije smanjila učestalost kontrasne nefropatije u poređenju sa hidracijom. Odsustvo korisnih efekata može se objasniti i negativnim bilansom tečnosti. Desetak studija je ispitivalo različite hidracione protokole i korišćenje diuretika u nastanku kontrastne nefropatije. U četiri studije je komparirana forsirana diureza korišćenjem furosemda ili manitola, uz hidraciju bolesnika, i tri od ovih studija su pokazale pogoršanje CIN-a pod uticajem diuretika.

Studije sa manjim brojem ispitanika u kojima su procenjivani vazodilatatori tipa atrijskog natriuretetskog

peptida, neselektivnih antagonista endotelinskih receptora, dopamina, fenoldopama nisu uspele da pokažu efikasnost u smanjenju pojave kontrasne nefropatije posle PCI. Razlog je verovatno i velika heterogenost ispitivanih populacija u studijama.

Literatura

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-147.
2. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000; 102:2966-2972.
3. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1113-1119.
4. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:66-72.
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention. Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
6. McCullough PA. Beyond serum creatinine: defining the patient with renal insufficiency and why? *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 1:S2-6.
7. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-64.
8. Gmberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;55:66-72.
9. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2,256 patients. *Circulation* 2000;101:604-10.
10. Daffgas G, Mintz GS, Mehran R, et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999;99:3149-54.
11. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343: 180-4
12. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9

Abstract

Contrast nephropathy and percutaneous coronary interventions

Nebojša Krstić, Milan Pavlović, Zoran Perišić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović, Aleksandar Stojković, Boris Djindjić, Emina Dimitrijević, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Vlada Stojanović, Slavoljub Mitov

Clinic for Cardiovascular diseases, Clinical center Niš

Contrast-induced nephropathy is associated with significant consequences, including prolonged hospitalization, the requirement for dialysis, and an increased risk of death. Clinical outcomes associated with acute renal failure following cardiac catheterization can be catastrophic, with an in-hospital mortality rate of 20 % in unselected patients and a 1-year mortality rate of up to 66 % in patients with acute myocardial infarction and preexisting renal dysfunction. Nephropathy induced by contrast media is a recognized complication of diagnostic and therapeutic procedures requiring parenteral administration of contrast and is the third leading cause of hospital-acquired acute renal failure, accounting for 12 % of cases.

Key words: contrast agents, acute renal failure, contrast nephropathy