Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

MUDr. Radim Janoušek

Efekt jódové kontrastní látky na reziduální ledvinné funkce u hemodialyzovaných nemocných

Doktorský studijní program radiologie

Disertační práce

Praha

2009

OBSAH

1.	Obsah a seznam použitých zkratek	2-3
2.	Souhrn	4
3.	Summary	5
4.	Úvod	6-7
5.	Jódové kontrastní látky:	7-12
	5.1. Složení, vlastnosti a farmakokinetika moderních JKL	
	5.2. Zásady užití JKL	
	5.3. Nežádoucí reakce na intravaskulární jódové kontrastní látky (mimo kontrastní nefropatii)	
6.	Jódové kontrastní látky u problematických nemocných (mimo pacientů závislých na dialýze	12-13
7.	Kontrastní nefropatie (KN)	13-21
	7.1.1. Poznámky k fyziologii funkce ledvin	
	7.1.2. Definice KN	
	7.1.3. Incidence KN	
	7.1.4. Patogeneza KN	
	7.1.5. Rizikové faktory KN	
	7.2. Stanovení funkce ledvin v běžné populaci a u dialyzovaných	
	7.3. Stadia chronického onemocnění ledvin	
	7.4. Odhad bezpečného množství podané jódové kontrastní látky	
	7.5. Prevence KN	
	7.5.1. Hydratace	
	7.5.2. Akutní hemodialýza a hemofiltrace	
	7.5.3. Farmakologická prevence	
	7.5.4. Souhrn prevence KN	
8.	Oxid uhličitý	21-24
	8.1. Biofyzikální vlastnosti CO_2 jako kontrastní látky	
	8.2. Technika použití CO_2	
	8.3. Komplikace použití CO_2	
9.	Gadoliniové kontrastní látky a nefrogenní systémová fibróza .	24-26
	9.1. Vlastnosti Gd KL a jejich užití při radiografických vyšetřeních	
	9.2. Nefrogenní systémová fibróza (NSF)	
10.	Cíle disertační práce	27
11.	Metodika:	28-30
	11.1. Soubor pacientů	
	11.2. Metodika sběru a hodnocení dat	
	11.3. Statistické zpracování	
12.	Výsledky	30-33
13.	Diskuse	33-36
14.	Závěry	36-37
15.	Použitá literatura	38-46
16.	Příloha:	47
	Janoušek R, Krajina A, Peregrin JH, Dusilová-Sulková S, Renc O, Hájek J, Dvořák JK, Fixa P, Čermáková E, Cardiovasc Intervent Radiol Effect of intravascular iodinated contrast media on natural course of end-stage renal disease progression in hemodialysis patients - a prospective study, 2009, DOI 10.1007/s00270-009-9715-3	

1. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK (ABECEDNĚ)

CCr	clearance kreatininu
CIN	contrast-induced nephropathy
CKD	chronic kidney disease
CO_2	oxid uhličitý
CT	počítačová tomografie
DSA	digitální subtrakční angiografie
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
GdKL	gadoliniová kontrastní látka
hod.	hodina
HD	hemodialýza
ICA	iodinated contrast agent
IQR	interquartilové rozmezí
JKL	jódová kontrastní látka
KN	kontrastní nefropatie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MR	magnetická rezonance
NKF-K/DOQI	National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NSF	nefrogenní systémová fibróza
PD	peritoneální dialýza
RFL	reziduální funkce ledvin
RREK	reziduální renální exkreční kapacita
V	objem moče

2. SOUHRN

Nefropatie indukovaná podáním jódové kontrastní látky (JKL) - kontrastní nefropatie (KN) je forma akutního poškození ledvin spojená s intravaskulárním podáním JKL. Jejím hlavním rizikovým faktorem je předchozí nefropatie. V literatuře je často diskutována problematika KN u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, kteří však nejsou dialyzováni. Prakticky neexistují žádná data o účinku JKL na reziduální diurézu u již hemodialyzovaných pacientů. Zachování zbytkové diurézy u těchto pacientů přitom zlepšuje kvalitu života, snižuje nutnost dietních a tekutinových omezení a snižuje kardiovaskulární mortalitu.

Cílem této studie bylo určení efektu JKL na zbytkovou diurézu a reziduální renální funkce hemodialyzovaných nemocných.

Do prospektivní studie byly zařazeny dvě skupiny hemodialyzovaných pacientů s klinicky významnou zbytkovou diurézou (alespoň 500 ml moči/den). Pacientům v prvním vlastním souboru byla během endovaskulárního výkonu intravaskulárně podána izoosmolální JKL iodixanol [Visipaque, GE Healthcare] s koncentrací jódu 320 mg/ml a osmolalitou 290 mOsm/ kg vody. Druhá kontrolní skupina byla sledována bez podání JKL. Reziduální diuréza a kalkulovaná kreatininová clearance byly v obou skupinách porovnávány po dobu 6 měsíců.

Vlastní soubor tvořili 42 pacienti, kterým bylo průměrně podáno 99,3 ml iodixanolu (v rozmezí 60-180 ml). Kontrolní soubor obsahoval 45 pacientů. Při statistickém porovnání průměrných poklesů objemu moči a kalkulované clearance kreatininu mezi skupinami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl: pro objem ($p=0,855$) a pro clearanci ($p=0,573$).

Závěrem lze konstatovat, že zbytková diuréza je ovlivněna podáním izoosmolální neiontové kontrastní látky iodixanolu v množství 60-180 ml jen nevýznamně oproti přirozenému poklesu reziduálních renálních funkcí při spontánním průběhu onemocnění v konečné fázi selhání ledvin. Tento závěr může v běžné praxi pomoci nefrologům i intervenčním radiologům při rozhodování, kterou metodu kontrastního vyšetření zvolit u hemodialyzovaných pacientů.

3. SUMMARY

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a term applied to acute renal failure associated with intravascular administration of iodinated contrast agent (ICA). Preexisting nephropathy is considered to be the main risk factor for development of CIN. Pathogenesis and prevention of CIN in nondialyzed patients with impaired renal function is frequently discussed in literature. There is almost no literature on impact of intravascular ICA on residual diuresis of already hemodialyzed patients. Preservation of residual diuresis in these patients keeps much better quality of life, reduces need for dietary and fluid restrictions and decreases cardiovascular mortality.

The aim of the study was to evaluate impact of the ICA on residual diuresis in hemodialysed patients.

Two groups of hemodialyzed patients with clinically significant residual diuresis (minimally 500 ml of urine per day) were studied. The patients from the first group were given isoosmolal ICA iodixanol (Visipaque, GE Healthcare, United Kingdom) in concentration of iodine 320 mg/ml with osmolality 290 mOsm/kg of water during endovascular procedure. The second control group was followed without contrast medium administered. Residual diuresis and calculated creatinine clearance had been evaluated in the both groups following 6 months.

The evaluated group included 42 patients who were given 99.3 ml of iodixanol in average (range from 60 to 180 ml). The control group included 45 patients. There was no statistically significant difference found between both groups in daily volume of urine ($p = 0.855$) and clearance of creatinine ($p = 0.573$).

We can conclude that residual diuresis is not significantly influenced by intravascular administration isoosmolar ICA (iodixanol) in range of volume from 60 to 180 ml in comparison to natural decrease of residual renal functions. This result can help the nehrologists and interventional radiologists to decide which imaging method/contrast medium to employ in hemodialysed patients in current practice.

4. ÚVOD

KONTRASTNÍ LÁTKY UŽÍVANÉ V RADIOLOGII U DIALYZOVANÝCH NEMOCNÝCH

Kontrastní látky mají v radiologii nezastupitelnou úlohu. Umožňují zvýšení rozlišení jednotlivých anatomických i patologických struktur a současně jejich vzájemné odlišení. Jsou nejčastěji podávány intravaskulárně (intravenózně nebo intraarteriálně) k zobrazení cév a orgánů lidského těla a jejich mikrocirkulace, event. se aplikují přímo intraluminálně k zobrazení vnitřního povrchu dutých orgánů. V současnosti používáme pozitivní kontrastní látky obsahující jód nebo gadolinium a negativní kontrastní látku, kterou je oxid uhličitý (CO_2). Nejčastěji je užívána JKL a to nejen při katetrizačních angiografiích a navazujících endovaskulárních výkonech, ale především při v dnešní době masivně indikovaných a velmi často ambulantně prováděných CT vyšetřeních.

Problematikou kontrastních látek v radiologii se v mezinárodním evropském měřítku zabývá především Evropská společnost urogenitální radiologie (The Contrast Media Safety Comittee of the European Society of Urogenital Radiology- ESUR), která pravidelně aktualizuje doporučení pro užití JKL (1). V České republice se JKL věnuje Metodický list intravaskulární podání JKL, publikovaný výborem Radiologické společnosti České lékařské společnosti J.E.Purkyně (2). Některá doporučení z tohoto Metodického listu však byla nefrology kritizována (3).

Nefropatie indukovaná podáním JKL - kontrastní nefropatie (KN) je známým nežádoucím účinkem jejich aplikace. Jejím hlavním rizikovým faktorem je předchozí nefropatie (4,5). Se stárnutím populace a rozvojem medicíny roste i počet pacientů s chronickým renálním selháním, léčených v pravidelném dialyzačním programu. Tito pacienti mají při zahájení dialyzační léčby stále významnou zbytkovou diurézu a reziduální funkce ledvin (RFL). RFL přitom příznivě ovlivňují kvalitu života i kardiovaskulární a obecnou mortalitu těchto pacientů. Současně se však zvyšuje počet diagnostických a endovaskulárních terapeutických výkonů s podáním JKL u těchto velmi často polymorbidních dialyzovaných nemocných. Překvapivě pouze ojedinělé literární publikace jsou zaměřeny na efekt JKL na RFL u pacientů s peritoneální dialýzou (PD) (6-8) nebo na obecnou toleranci zatížení organismu

intravaskulárnímu podání JKL u pacientů v hemodialýze (HD) (9-11). Nejsou známa data o dlouhodobějším efektu JKL na RFL u pacientů na HD.

Po dlouhou dobu byla za vhodnou a bezpečnou alternativu kontrastního vyšetření považována magnetická rezonance (MR) s podáním nízké dávky gadoliniové kontrastní látky (GdKL)(12-14). Řada čerstvých dat však naznačuje, že kombinace faktorů, mezi které patří především renální insuficience a expozice některých GdKL, může hrát roli při rozvoji nefrogenní systémové fibrózy (NSF). Toto multisystémové fibrotizující onemocnění je sice vzácné, je však potenciálně invalidizující nebo dokonce fatální pro postiženého pacienta (15-20). Současná hrozba KN i NSF proto zásadně mění pohled na vyšetřovací algoritmy i miniivazivní léčebné výkony s nutností intravaskulárního užití kontrastní látky u pacientů s postižením funkce ledvin a to včetně těch, kteří jsou již nezbytně v dlouhodobém dialyzačním programu.

5. JÓDOVÉ KONTRASTNÍ LÁTKY (JKL)

5.1. Složení, vlastnosti a farmakokinetika moderních JKL

Historie moderních JKL, které používáme i dnes, se datuje do poloviny minulého století, kdy Wallingford použil aminohippuronovou kyselinu, když k aromatickému jádru této karboxylové kyseliny připojil 1 atom jódu. Nedlouho potom se mu podařilo syntetizovat sloučeninu s benzenovým jádrem a 3 atomy jódu. Tak byl vytvořen základ pro dnešní JKL, kterým je acetrizoová kyselina. Její benzenové jádro s 3 atomy jódu vytváří stavební základ ve všech dalších JKL. JKL dnes používané mají tři základní charakteristiky, kterými se vzájemně různě odlišují- 1) koncentraci jódu (od 150 do 400 mg jódu na 1 ml), 2) viskozitu (udávanou při tělesné teplotě) a 3) osmolalitu, která se významně podílí na snášenlivosti JKL.

Základním fyzikálním jevem uplatňujícím se ve farmakokinetice JKL je osmóza-t.j. přechod rozpouštědla (nejčastěji vody) z roztoku o nižší koncentraci polopropustnou membránou (např. buněčnou membránou) do roztoku o vyšší koncentraci. Polopropustná membrána je prostupná jen pro malé molekuly. Velké molekuly (hlavně bílkoviny) jí neproniknou. Osmotický tlak je tím vyšší, čím je vyšší rozdíl počtu částic na každé straně polopropustné membrány. Osmolalita je pak určena látkovým množstvím osmoticky aktivních částic rozpuštěných v 1 kg vody. Referenční hodnotou je osmolalita krve, která je

přibližně 300 mOsm/kgH_2O. Osmolalita JKL je pak určena vztahem k této hodnotě. Dle osmolality se JKL dělí na vysookosmolální (asi 7x vyšší osmolalita proti krvi), nízkoosmolální (2x vyšší osmolalita, v současnosti se jedná o nejrozšířenější intravaskulárně aplikované JKL) a izoosmolální (intravaskulárně používaná jediná JKL- iodixanol). Všechny JKL se po intravaskulárním podání distribuují do extracelulárního prostoru. Pokud jsou tedy vysokoosmolální JKL vstříknuty do krve, tak přemísťují tekutiny z buněk krve a tkání do extracelulárního prostoru. Pokud je rozdíl pouze dvojnásobný (nízkoosmolální JKL), bude tento přesun intracelulární tekutiny do extracelulárního prostoru menší nebo teoreticky žádný, pokud bude osmolalita vstříknutého roztoku stejná s krví (izoosmolální JKL).

Další dělení JKL je ovlivněno tím, zda jsou schopny ionizovat na kationt nebo aniont. Iontové JKL jsou vysokoosmolální deriváty kyseliny diatrizoové a v jedné molekule mají 3 atomy jódu. Tato molekula má karboxylovou skupinu, která ionizuje v polárním roztoku na relativně malý kationt H^+ a relativně velký aniont, vznikají 2 částice na 3 atomy jódu. V dalším vývoji byly dva možné způsoby, jak zvýšit poměr obsahu jódu a částic. Buď syntetizovat aromatické jádro se 3 atomy tak, aby nedisocioval kationt H^+, takto vznikly neiontové monomery (s 3 atomy jódu na 1 osmoticky aktivní částici). Další cestou byla syntéza dvou aromatických jader s jedinou disociující karboxylovou skupinou, vznikla tak molekula se 6 atomy jódu, která disociuje na 2 částice (iontový dimer). Dosáhlo se tak stejného efektu jako u neiontových monomerů, obě tyto skupiny mají zhruba dvojnásobnou osmolalitu oproti krvi u běžně podávaných koncentrací JKL (jedná se tedy o nízkoosmolální JKL). Spojením dvou aromatických jader bez karboxylové skupiny, která by disociovala, vznikly tzv. neiontové dimery mající 6 atomů jódu na 1 částici. Tyto JKL jsou primárně dokonce hypoosmolální a je nutno dalšími přídavky jejich osmolalitu zvýšit zhruba na osmolalitu krevní plazmy.

Snášenlivost JKL neovlivňuje jen osmolalita. Ta je dána mnoha dalšími vlastnostmi jako je vazba na bílkoviny krve a ovlivnění funkce těchto bílkovin. Zhruba však platí , že čím je vyšší osmolalita, tím je JKL hůře snášena a způsobí více nežádoucích reakcí. Komerčně výběr JKL ovlivňuje rovněž i jejich cena, která je nejvyšší u neiontových dimerů.

5.2. Zásady užití JKL

Vždy před vyšetřením musí být nemocnému odebrána alergická anamnéza s cíleným dotazem na toleranci případného předchozího podání JKL (nejlépe i zjištění typu JKL, která vyvolala nežádoucí reakci). Při klinickém podezření na poruchu funkce ledvin musí mít pacient vyšetřen kreatinin v séru. Kontrastní látka je podávána při zajištění bezpečného žilního přístupu na pracovišti, které je vybaveno léčebnými prostředky pro léčbu nežádoucích reakcí a pro kardiopulmonální resuscitaci. Lékař, který JKL podává musí být vyškolen v léčbě nežádoucích reakcí a kardiopulmonální resuscitaci.

Koncentrace jódu

Základem je použití takové koncentrace, abychom při angiografii či CT byli schopni rozlišit i rozdíly v sytosti uvnitř cévy či zobrazeného dutého orgánu nebo aby bylo dosaženo adekvátní opacifikace orgánů. Při příliš vysoké koncentraci (anebo při příliš velkém kontrastu při digitální subtrakční angiografie (DSA) může uniknout detekci intraluminálně uložená struktura, např. obtékaný intraluminální trombus. Pro DSA je doporučována koncentrace od 200 do 300 mg jódu na 1 ml. Pro ředění JKL se používá voda pro injekce, jinak je možné použít fyziologický roztok.

Viskozita

Vazkost nebo také vnitřní tření tekutiny je fyzikální vlastnost, která se projevuje při vstřiku JKL hlavně s použitím tenkých a dlouhých katétrů. Pro zvýšenou hustotu JKL s vyšším obsahem jódu nebo nízkoosmolálních JKL je nutno použít tlakovou injekční stříkačku a velmi účinné je ohřátí JKL na tělesnou teplotu, čímž rovněž klesne viskozita. Při teplotě 37° C je udávána zhruba poloviční viskozita oproti teplotě 20° C (tab. 1). U JKL s vyšším obsahem jódu je pokles viskozity ohřátím významnější. Při ručním vstřiku je doporučováno použití co nejmenší injekční stříkačky (mající malý průměr pístu), kterou vyvineme vyšší tlak.

Kompatibilita s ostatními léky

JKL musí být před aplikací čirá. Ke vzniku jejich zákalu (precipitaci) může dojít při smíchání s některými léčivy (některá antibiotika, papaverin). JKL je možné míchat s tolazolinem, heparinem, fyziologickým roztokem, některými cytostatiky a trimekainem.

Na trhu je k dispozici řada JKL, nejčastěji užívané v České republice jsou v tab.1.

generický název	**obchodní název**	**obsah jódu v mg/ml**	**osmolalita mOsm/kgH_2O**	**Viskozita při 37°C MPa x s cP**
ioxaglat	Hexabrix 320	320	600	7,5
ioxitalamat	Telebrix N 350	350	1860	7,5
iohexolum	Omnipaque 180	180	360	2,0
	240	240	510	3,3
	300	300	640	6,1
	350	350	780	10,6
iodixanol	Visipaque 270	270	290	6,3
	320	320	290	12,7
iopromidum	Ultravist 240	240	480	2,8
	300	300	590	4,7
	370	370	770	10,0
iopamidolum	Iopamiro 300	300	616	4,7
	370	370	796	9,4
ioversolum	Optiray 320	320	700	6,1

Tabulka 1. Nejčastěji používané JKL v České republice: vztah koncentrace jódu, osmolality a viskozity

5.3. Nežádoucí reakce na intravaskulární aplikaci JKL (mimo KN)

Současné intravaskulárně podávané JKL jsou obecně velmi dobře tolerovány. Neustále je však třeba mít na vědomí a předvídat možné nežádoucí reakce po jejich aplikaci a v případě jejich výskytu je včas a účinně léčit. U rizikových nemocných je nezbytné pečlivě zvážit indikaci vyšetření nebo terapeutického výkonu s použitím JKL, případně zvolit vhodnou alternativu tohoto výkonu. Pokud je podání JKL nezbytné, musí být vyšetření provedeno s co nejmenším množstvím JKL ale tak, aby zodpovědělo všechny diagnostické otázky a intervenční výkon přinesl co největší léčebný efekt. Rizikoví nemocní by měli být

vyšetřováni v centrech s možností provedení MR vyšetření, použití oxidu uhličitého a hemofiltrace.

Patogeneza nežádoucích reakcí na intravaskulárně podanou JKL

Nežádoucí reakce na JKL mají komplexní patogenezu, která je zatím jen částečně známa. Mohou se dělit různými způsoby. Dle průběhu jsou nežádoucí reakce na JKL akutní nebo pozdní, dle vztahu k ledvinám na renální a nerenální, dle mechanismu vzniku alergoidní nebo chemotoxické či osmotoxické.

Akutní reakce vznikají náhle, mají různou intenzitu příznaků a jejich subjektivního vnímání. Mohou být klinicky jen málo významné, vyžadují pak pouze zvýšený dohled lékaře. Pokud se však zvyšuje jejich intenzita, je nutná okamžitá léčebná intervence, u závažných stavů až kardiopulmonální resuscitace.

Alergoidní (tj. alergické reakci podobná) reakce vzniká nezávisle na množství podané látky. Tyto reakce představují biologickou odpověď, které se projeví jen u některých hypersenzitivních jedinců. Tyto reakce mohou být nepředvídatelné – tj. mohou vzniknout u nemocného bez rizika anebo až při několikátém podání JKL, kdy všechny předchozí byly bez komplikací. Neznámým mechanismem dochází k aktivaci mediátorů jako při alergických reakcích, proto se tyto reakce označují jako pseudoalergické či alergoidní, tj. alergickým reakcím podobné. Proti JKL však nevznikají protilátky. Aktivace této reakce je tedy jiná a zatím neznámá. Nejčastěji k nim dojde do 20 minut po podání JKL (21), proto je nezbytné observovat pacienty po dobu 30 min po vyšetření. Patofyziologicky v těle dochází k uvolnění histaminu a serotoninu. Dle stupně projevů se dělí na mírné, střední a těžké. Reakce mírného stupně se projevují urtikou, mírným bronchospazmem a mírným poklesem tlaku. Při těžké generalizované alergoidní reakci na JKL může dojít k hypotenzi, tachykardii, bronchospazmu, laryngeálnímu edému, edému plic, křečím nebo až ke kardiopulmonální zástavě.

Chemotoxické reakce jsou vysvětlitelné chemickými vlastnostmi JKL, fyzikální vlastnosti (především vyšší osmolalita) podmiňují osmotoxicitu JKL. Při těchto reakcích dochází k přímému ovlivnění určitého orgánu, patří sem kromě kontrastní nefropatie, kardiotoxicita, neurotoxicita a další. Nejvíce jsou jimi ohroženi nemocní v nestabilním klinickém stavu. Hlavními projevy jsou pocit horka, nauzea a zvracení. Tyto reakce jsou přímo úměrné množství podané JKL, proto hlavní zásadou snížení jejich výskytu je použití co nejmenšího

možného množství JKL a dostatečná hydratace každého nemocného před vyšetřením i po něm.

K pozdním reakcím na JKL dochází vzácně, vznikají za více než 1 hod. po aplikaci JKL (nejčastěji 3 hod. až 2 dny po podání JKL a vymizí do 1 týdne). Nejčastěji se jedná o lehkou či střední urtiku. Tyto reakce jsou pravděpodobně zprostředkovány T lymfocyty (2).

Rozšíření nízko a izoosmolálních JKL do klinické praxe relativně významně snížilo riziko nežádoucích reakcí, protože tyto nové JKL jsou výrazně lépe tolerovány (22). Vysokoosmolální JKL vyvolávají tyto reakce 4,6-5,5x častěji než nízkoosmolální (23). Bohužel tyto reakce nebyly zcela eliminovány a vzhledem ke stoupající frekvenci použití JKL nebylo dosaženo absolutního snížení těchto reakcí (24) ani jejich letality. Tento fakt je vysvětlován častějším vyšetřováním rizikovějších nemocných ve vyšším věku (24-25). Rozborem 391 reakcí po 90 473 parenterálních podáních JKL bylo zjištěno, že v časovém období, kdy byly používány pouze iontové JKL se objevily alergoidní reakce v 6-8 %. Při tzv. selektivním podávání nízkoosmolálních JKL pouze rizikovým nemocným se objevilo 0,7 % alergoidních reakcí a u nerizikových po podání iontových JKL 0,6 %. V posledním období, kdy byly používány pouze nízkoosmolální JKL klesl výskyt reakcí na 0,2 %. Pokles výskytu alergoidních reakcí v těchto 3 obdobích byl statisticky významný ($p < 0,001$). Více reakcí bylo vždy při ručním podání, u ambulantních nemocných a 70 % závažných reakcí bylo při CT vyšetření (26).

6. JÓDOVÉ KONTRASTNÍ LÁTKY U PROBLEMATICKÝCH NEMOCNÝCH (MIMO PACIENTŮ ZÁVISLÝCH NA DIALÝZE)

Těhotné a kojící matky

JKL procházejí placentou a podání JKL by mělo být co možná nejvíce omezeno ke snížení teoretického nežádoucího rizika pro plod. Pokud byla JKL podána ženě během těhotenství, má být provedena kontrola funkcí štítné žlázy novorozence během prvního týdne po porodu (1). JKL jsou zcela minimálně vylučovány mateřským mlékem (27). Po podání JKL může být normálně pokračováno v kojení (1).

Nemocní s tyreotoxikózou

Roztok JKL obsahuje částečně i volné atomy jódu, proto u nemocných s hypertyreózou či endemicky sníženým příjmem jódu v potravě může dojít po podání JKL k dekompenzaci hypertyreózy či tyreotoxikóze. K prevenci je doporučováno užívat tyreostatika (carbimasolum – Carbimazol), podávání je nutné začít 2-3 dny před podáním JKL a pokračovat po dobu 2-3 týdnů. Podání JKL u pacientů s manifestní thyreotoxikózou je absolutně kontraindikováno (1).

Nemocní léčení radioaktivními izotopy jódu

Těmto nemocným nesmí být podána JKL 2 měsíce před léčbou a rovněž po podání JKL by nemělo být prováděno izotopové vyšetření štítné žlázy.

Laktátová acidóza po jódových kontrastních látkách u diabetiků léčených metforminem

Metformin je poměrně hojně užívané perorální antidiabetikum (Metformin, Glucophage, Siofor, Diaphage, Gluformin, Metfirex, Glibomet, Adimet a další), které snižuje hladinu glukózy v séru snižováním pocitu hladu, snižuje absorbci sacharidů v zažívacím traktu a jaterní glukogenezu a zvyšuje vstup glukózy do buněk. Pokud JKL vyvolá postižení ledvinných funkcí, u nemocných léčených metforminem se tento v těle akumuluje. Může tak dojít k laktátové acidóze, o které je nutno uvažovat vždy, pokud nastanou projevy zvracení, spavosti, nauzey, bolesti v nadbřišku, nechutenství, zrychleného dýchání, letargie, průjmu a žízně. Prevence vzniku acidózy spočívá v prevenci vzniku nefropatie po JKL. Je nutno vysadit metformin 48 hodin před podáním JKL u elektivních výkonů, opět je možné jej nasadit pokud ledvinné funkce nejsou alterovány. Vždy je nutná hydratace (28-29).

7.1. KONTRASTNÍ NEFROPATIE

7.1.1. Poznámky k fyziologii funkce ledvin

Fyziologicky filtrací skrze stěny kapiláry v glomerulech (ledvinami dospělého v klidu protéká 25 % minutového srdečního objemu) vzniká filtrát krevní plazmy, který se průchodem ledvinnými tubuly mění tubulární resorpcí (hlavně vody v množství až 150 l/den) a tubulární sekrecí. Takto vzniká definitivní moč. GF odráží vylučovací kapacitu glomerulů. U zdravého muže se pohybuje okolo 125 ml/min., u ženy je o 10 % nižší. Je třeba zdůraznit,

že tato hodnota odpovídá 180 l/24 hod., přičemž objem definitivní moči za den je okolo 2 l. To znamená, že se 99 % filtrátu resorbuje. Koncentrace dané látky v moči násobená jejím objemem za jednotku času vztažená na původní koncentraci látky v plazmě označuje kapacitu glomerulů vyloučit danou látku. Tato hodnota se nazývá clearance (odklizení).

7.1.2. Definice KN

Tak zvaná kontrastní nefropatie (KN) je akutní zhoršení ledvinných funkcí vzniklé po podání JKL, kde byla vyloučena jiná příčinná zhoršení ledvinných funkcí.Toto zhoršení bylo definováno jako zvýšení sérové hladiny kreatininu o více než 25 % či o 44 μmol/l během 48 hod. oproti hladině před podáním JKL (4,30-32).

7.1.3. Incidence KN

U jedinců s normální hladinou sérového kreatininu je výskyt KN relativně nízký a pohybuje se od 0 do 10 % (3) či 3 až 7 % (33). Výskyt KN se však zvyšuje až na 25 % u nemocných s přítomnými rizikovými faktory (34). Rizikovější je intraarteriální podání oproti intravenóznímu podání JKL (33).

7.1.4. Patogeneza KN

Není přesně známa, jedná se však o komplexní jev (34-35). Největší význam se přisuzuje hemodynamickým změnám -vazokonstrikcí následující po krátkodobé vazodilataci, trvání této vazokonstrikce může kolísat od doby méně než 2 hod. po více než 4 hod. (36-37), vazokonstrikce postihuje především vas afferens a podmiňuje tak ischemii v medule ledviny. Dalším významným faktorem může být přímá toxicita JKLv tubulech na podkladě uvolnění volných radikálů. Mikrocirkulaci v ledvině navíc ovlivňují i četné uvolněné neurohumorální mediátory (35).

7.1.5. Rizikové faktory KN

Hlavním rizikovým faktorem KN je předchozí nefropatie, především na podkladě postižení ledvin při diabetu. Souhrn všech rizikových faktorů je uveden v tab.2.

nefropatie
diabetická nefropatie, inzulin dependentní diabetes mellitus
Dehydratace
srdeční selhávání
věk nad 70 let
podávání léků s nefrotoxickými účinky (nesteroidní antirevmatika, dipyridamol, metformin, cytostatika, imunosupresiva)
předchozí podání JKL
velká dávka JKL (více než 100 ml koncentrace 300 mgI/ml při sérovém kreatininu nad 300 μmol/l)
podání iontových JKL (2 x vyšší stupeň poškození ve srovnání s nízkoosmolálními)
Hypotenze
Kouření
hypercholesterolemie

Tabulka 2: Rizikové faktory KN (4)

7.2. Stanovení funkce ledvin v běžné populaci a u dialyzovaných nemocných

Pro možnost hodnocení nefrotoxického účinku JKL jsou nutné alespoň bazální znalosti o stanovení funkce ledvin. Základním ukazatelem funkce ledvin je glomerulární filtrace (GF). Ta odráží vylučovací kapacitu glomerulů. Ke zcela přesnému změření GF slouží látka, která je volně filtrovaná v glomerulech a není ani resorbována či vylučována v tubulech. Dále tato látka nesmí být v těle metabolizována. Takovou ideální látkou je inulin (polymer fruktózy o molekulové váze 5200 g/mol).

V rutinní klinické praxi se v obecné populaci k odhadování vylučovací funkce ledvin (GF) používá stanovení clearance kreatininu či hodnota plazmatického kreatininu a z ní odvozené výpočty (odhad GF). Tato praxe má však svá omezení. Než hodnota sérového kreatininu dosáhne při zhoršujících se funkcích 150 μmol/l, může GF klesnout ze 120 ml/min až na jen 50 ml/min - to znamená, že až do zhruba 50% redukce GF zůstává sérový kreatinin relativně

nízký. Staří nebo asteničtí jedinci s nízkou svalovou hmotností a současným těžkým postižením ledvin mohou mít hodnotu kreatininu prakticky v normě.

Hodnocení KN jen na základě hladin sérového kreatininu může být ovlivněno dalšími aspekty. U pacientů se může významně měnit hladina plazmatického kreatininu v krátké době několika po sobě jdoucích dní i pokud jim nebyla vůbec podána JKL [během 5 po sobě jdoucích dní došlo ke změně sérového kreatininu směrem nahoru nebo dolů nejméně o 25% u více než poloviny z 32161 pacientů (hladinu kreatininu ovlivňují chorobné stavy, léčba nebo laboratorní variace jeho stanovení), autoři proto usuzují, že role KN tak může být nadhodnocována] (38). Dále z velkého množství studií hodnotících KN byly pouze dvě provedeny prospektivně srovnáním skupiny pacientům po intravenózní aplikaci JKL s kontrolním souborem bez podání JKL. Obě tyto skupiny neprokázaly signifikantní zvýšení postkontrastního sérového kreatininu proti kontrolnímu souboru (39).

K přesnějšímu stanovení funkce ledvin (bez nutnosti sběru moče) slouží výpočty dle dvou rovnic. Jednak vzorcem dle Corkrofta a Gaulta , který zohledňuje vedle váhy i věk a pohlaví.

$$\text{Clearance kreatininu muži} = \frac{[140 - \text{věk(roky)}] \times \text{svalová váha (kg)}}{\text{Kreatinin séra } \mu\text{mol/l} \times 0{,}81}$$

Pozn.

Pro ženy nutno výsledek násobit koeficientem 0,85

Svalová váha se vypočítá 50 kg (muži) + [(2,3 kg) z (každých 2,54 nad 152,5 cm)]

(pro ženy se počítá 45,5 kg na místo 50 kg)

Druhá rovnice pro odhad GF je označovaná jako MDRD. Ta byla převzata z multicentrické studie zabývající se vlivem nízkoproteinové diety na rychlost progrese chronických renálních onemocnění (Modification of Diet in Renal Disease- MDRD) (40). Mezinárodně je doporučováno používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi proměnnými (bez hodnot albuminu a urey) (41)

GF (ml/s/1,73 m^2) = 186 x sérový kreatinin -1,154 x věk–0,203

Pozn.

Pro ženy se výsledek násobí koeficientem 0,742.

U dialyzovaných nemocných je stanovení RFL ještě obtížnější. Měření RFL u HD pacientů je komplikovanější než u pacientů na kontinuální PD, neboť tito pacienti nejsou ve stabilním stavu, protože HD probíhá jen intermitentně (42-43). Pro měření RFL je nejjednodušším způsobem hodnocení objemu moči. Nejvhodnější určení clearance není jednoznačné. Prostý výpočet renální clearance kreatininu při chronické renální insuficienci je pro odhad GF nepřesný, neboť se při nízké hodnotě GF výrazněji zvyšuje tubulární sekrece kreatininu, proto je vypočtená hodnota nadhodnocena proti skutečnosti, tuto sekreci kreatininu tubuly je možné blokovat cimetidinem (44).

Pro určení GF jsou tedy u dialyzovaných pacientů používány různé další metody výpočtu: rovnice MDRD, ta však není vhodná pro případy GF menší než 10 ml/min (45), výpočet clearance urey a/nebo kreatininu, event. jejich aritmetický průměr (tento průměr je preferovaným hodnocením GF u pokročilého renálního selhání, vyžaduje sběr moče a standardizuje na 1,73 m^2 povrchu těla (42).

Bez potřeby nutnosti sběru moče je možné pro hodnocení RLF použít látky jako inulin nebo iohexol (46-47). Recentní metodou pro hodnocení GF je stanovení sérové koncentrace cystatinu C (48).

7.3. Stadia chronického onemocnění ledvin

Pro hodnocení rizika KN (a nyní i NSF) je užitečná nefrologická stratifikace pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease - CKD) na jednotlivá stadia dle jejich GF. Rutinně se používá americká doporučení NKF-K/DOQI (National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (41), které pacienty s CKD dělí do pěti skupin podle úrovně postižení ledvinné funkce bez ohledu na příčinu – tab.3.

Stádium		Glomerulární filtrace (GF) v ml/min/1,73m^2
1	Postižení ledvin (bílkovina v moči), zatím normální nebo mírné snížení GF	více než 90
2	Postižení ledvin a mírné snížení GF	60 až 89
3	Střední snížení GF	30 až 59
4	Těžké snížení GF	15 až 29
5	Renální selhání (vyžaduje dialýzu nebo transplantaci ledviny)	méně než 15

Tabulka 3: Stádia chronického postižení ledvin NKF-K/DOQI (National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (41)

Hodnota GF 60 ml/min/1,73m^2 a vyšší se považuje za bezpečnou jak pro podání JKL tak i GdKL. Při GF 45-59 ml/min/1,73m jsou rizika KN i NSF stále jen malá, při GF 30-44 ml/min/1,73m^2 má být preferována GdKL, ve stadiu 4 pak JKL (17-18). Ve stadiích 4 a 5 je podání některých GdKL přímo kontraindikováno (1,49). Je proto vhodné a žádoucí ověření nefrotoxického účinku JKL u těchto nemocných.

7.4. Odhad bezpečného množství podané jódové kontrastní látky

Dle koncenzu členů a expertů Evropské společnosti pro urogenitální radiologii byla stanovena kritéria pro bezpečné množství podané JKL dle hodnot sérového kreatininu (3). Při normálních hodnotách kreatininu (< 100 μmol/l) dle členů společnosti se jeví rizikové podání více jak 300 ml JKL s koncentrací 300 mg jódu/1 ml. Dle expertů stejné společnosti je riziková hranice až od množství 400 ml podané JKL při stejné koncentraci jódu. Pokud je hodnota kreatininu mezi 130-300 μmol/l, členové i experti pokládají za rizikové podání více než 150 ml s 300 mg jódu/l ml. Pokud by byl kreatinin více než 300 μmol/l bylo za rizikové

množství považováno podání více než 100 ml JKL. Není však určena hranice bezpečného množství JKL pro dialyzované pacienty s RFL.Vysokoosmolální JKL jsou jednoznačně více rizikové než nízkoosmolální (50).

Dalším způsobem je možné použít vzorec pro výpočet bezpečného množství podané JKL (původně iontové) při optimální hydrataci (51). Čitatel je 5 ml JKL na 1 kg váhy (maximálně však 300 ml) a jmenovatel hladina kreatininu v μmol/l děleno 88 (to je převod na hodnotu kreatininu v plazmě v jednotkách mg/dl). Například 70 kg jedinec s hladinou kreatininu 190 μmol/l může mít bezpečně podáno za optimální hydratace 5 x 70 = 350, maximálně je však možné vzít 300 a ve jmenovateli 190 : 88, což je 2,16. Výsledek tedy je 300 : 2,16, což je 139 ml. Jedinci se 70 kg váhy a s hladinou kreatininu 190 μmol lze tedy podat bezpečně za optimální hydratace zhruba 140 ml iontové JKL.

7.5. Prevence KN

KN je většinou dočasná a bez následků odezní během 2 týdnů. Nicméně přítomnost KN zvyšuje výrazně mortalitu hospitalizovaných nezávisle k ostatním rizikovým faktorům (52). Je proto žádoucí odhalit nemocné se zvýšeným rizikem KN ještě před podáním JKL (53-54).

7.5.1. Hydratace (expanze extracelulárního objemu tekutin)

Nejúčinnější, nejlevnější a nejpřirozenější prevencí KN je dostatečná hydratace před a po podání JKL. Hydratace tak zvyšuje diurézu, snižuje koncentraci cirkulující JKL a působí ještě na dalších úrovních (55). Diuretika naopak vedou k paradoxnímu zvýšení rizika vzniku KN (56). Pokud je s hydratací započato současně s podáním JKL, je pozitivní efekt hydratace zřetelně menší (55). Použití koncentrace 0,9 % NaCl se jeví být lepší oproti použití 0,45 % (57). Provedení tohoto účinného preventivního opatření je limitováno při urgentních vyšetřeních, které nelze odložit o 4 hodiny. Dále u nemocných s kardiálním selháváním, u kterých je parenterální zvýšení cirkulujících tekutin nebezpečné.

7.5.2 Akutní hemodialýza a hemofiltrace

Provedení hemodialýzy co nejdříve po podání JKL se ukázalo být neefektivní bez ohledu na použití různých technik či hemodialyzačních přístrojů, přestože JKL je možno takto efektivně vyloučit z cirkulujících tekutin (58-61). Neúspěch hemodialýzy je vysvětlován

velmi rychlým nástupem nefrotoxického účinku JKL. Navíc hemodialýza může navodit hypovolémii, která zhorší ischémii ledvin spojenou s podáním JKL.

Hemofiltrace je způsob náhrady ledvinných funkcí spočívající v simultánní velkoobjemové intravenózní infuzi izotonického roztoku (100 ml/hod.) a filtraci krve. Nedochází tak k dehydrataci či k přetížení krevního objemu. Pokud byla hemofiltrace zahájena 4-8 hodin před podáním JKL a pokračovala 18-24 hodin po podání, byl vznik KN redukován z 50 % po průměrném podání 247 ml JKL u nemocných z průměrného věku 69 let a s průměrnou clearance kreatininu 26 ml/min na pouhá 2 %. Kontrolní skupina nemocných byla hydratována dle výše uvedených doporučení před i po výkonu. Takto bylo dosaženo významného úspěchu. Tato technika je však finančně náročná a vyžaduje pobyt na JIP (62).

7.5.3. Farmakologická prevence

Vazodilatancia ledvinných tepen

Podávání těchto léků (blokátory vápníkového kanálu (63), dopaminu, natrium uretického peptidu (64) neprokázalo efekt. Prevence KN bylo dosaženo podáním selektivních agonistů dopamin 1 receptorů (fenoldopaminu) (65) a prostaglandinu E1 (66), což nebylo potvrzeno u účinku fenoldopy v dalších studiích (67-68).

Antagonisté receptorů ledvinných vazoaktivních mediátorů

Mezi ledvinné vazoaktivní mediátory patří adenosin, který snižuje glomelurální filtraci navozením vazokonstrikce vasa afferentia glomerulu a vazodilatace efferentia a kontrakce mesangiálních buněk glomerulů. Podáváním neselektivního antagonisty adenozinových receptorů – theofillinu vedlo k významnému snížení rizika poklesu clearance kreatininu (69-70). Dalším endogenním ledvinným vazokonstringenciem je endothelin. Antagonisté endothelinových receptorů v klinických studiích však měly paradoxně opačný účinek (71).

Antioxidancia

Acetylcystein je lék užívaný jako broncholytikum. Potencuje dále účinky endogenního oxidu dusnatého mající významný vazodilatační vliv zvláště v ledvinné dřeni. Oproti výše uvedeným farmakům je acetylcystein bez větších vedlejších účinků a je dostupný a levný. V kombinaci s hydratací a v dávce 600 mg 2x denně p.o., nejčastěji 24 hodin před a 24 hodin

po podání JKL bylo dosaženo snížení rizika KN (72-73). Protektivní účinek acetylcysteinu byl zkoumán i za urgentních výkonů s podáním JKL. Acetylcystein byl podán intravenózně v dávce 150 mg/kg v 500 ml fyziologického roztoku během 30 minut těsně před podáním JKL. Následně byla podána infuze 50 mg/kg v 500 ml fyziologického roztoku během 4 hodin. V 7 % případů byla infuze acetylcysteinu zastavena pro exantém a svědění. Výsledek studie však vedl autory k závěru, že intravenózní podání ochrání nemocného před KN a intravenózní protokol má být použit v těch případech, kdy časová naléhavost výkonu nedovolí perorální podání acetylcysteinu (74). Protektivní účinky acetylcysteinu u pokročilých ledvinných selhání a vysoké dávky JKL jsou však jinými zpochybňovány (75-76).

Infuze hydrogenuhličitanu sodného

V patogenezi KN se uplatňují volné radikály (77). Jejich tvorba je vyšší v kyselém prostředí a nižší v zásaditém (78). Premedikace infuzí hydrogenuhličitanu sodného v dávce 3 ml/kg/hod po dobu 1 hodiny a po výkonu v infuzi v dávce 1 ml/kg/hod po dobu 6 hodin prokázala jednoznačný protektivní efekt vůči KN ve srovnání s prostou hydratací fyziologickým roztokem. Infuze hydrogenuhličitanu byla bez vedlejších účinků (79).

7.5.4. Souhrn základních pravidel prevence KN

Prevence KN spočívá na pečlivém vytipování rizikových nemocných, jejich hydratací 4 hodiny před a aspoň 12 hodin po podání JKL, dále v redukci dávky JKL, použití izoosmolální či nízkoosmolální JKL. Hemofiltrace by měla být zvážena u nemocných s pokročilým ledvinným selháním. Profylaxe hemodialýzou nemá vliv na výskyt KN. Podání hydrogenuhličitanu sodného je slibnou možností účinné prevence KN. Účinnost farmakologické prevence zůstává zatím nejasná (80-81).

8. OXID UHLIČITÝ (CO_2)

Moderní použití CO_2 v radiodiagnostice umožnilo až zavedení a rozvoj DSA, která snížila nevýhodu nízkého kontrastu této negativní kontrastní látky.

8.1.Biofyzikální vlastnosti CO_2 jako kontrastní látky

CO_2 je rychle rozpustný v krvi a je vydýcháván plícemi. V krvi se rozpouští tak rychle, že při vstřiku do břišní aorty je značná část plynu již rozpuštěna při jeho dosažení úrovně bércových tepen. Jako plyn je stlačitelný, což je nevýhoda při jeho aplikaci. Diagnostický katétr je proto nutné nejdříve naplnit CO_2, aby nedošlo k explozivnímu vstřiku při angiografii. CO_2 je bezbarvý, hrozí tedy jeho kontaminace vzduchem. Všechny vyvinuté systémy aplikace CO_2 se snaží eliminovat toto riziko. CO_2 je těžší než vzduch a proto při napojování stříkaček naplněných CO_2 držíme stříkačku výpustí dolů a při vstřiku pak výpustí nahoru. CO_2 se nemísí s krví jako JKL, ale vytlačuje ji v cévách. Při pomalejším nástřiku může dojít k přerušení náplně a k tvorbě bublin. Je proto nutné použít vyšší frekvenci snímků (min. 3 snímky/s) a digitální snímky nasčítat, čímž se vyrovnají úseky tepen na některých snímcích naplněných a na jiných zase ne. CO_2 má tendenci plavat na krvi a proto plní přednostně prostory stoupající vzhůru na rozdíl od JKL, která je těžší než krev a plní více cévy směřující dolů dle polohy nemocného. CO_2 má 400x nižší viskozitu než JKL. Lze jej vstřikovat velmi tenkými katétry nebo katétry se zavedenými vodiči a utěsněnými Tuohy-Borst adaptéry (82). Díky nízké viskozitě uniká snáze defekty ve stěně tepen, což se využívá k průkazu extravazace v arteriálním řečišti (83). CO_2 angiografie je proto s výhodou využívána k průkazu krvácení do zažívacího traktu či při traumatech orgánu břišní dutiny a pánve k určení místa krvácení. Díky nízké viskozitě je možné CO_2 využívat k tzv. nepřímé portografii při TIPS, kdy ze zaklíněné polohy katétru snáze proniká CO_2 retrográdně z jaterních žil přes kapiláry do v. portae v takovém množství, že zobrazí tuto žílu ve větším rozsahu než při použití viskozní JKL (84-85). Dále je CO_2 používána ke splenoportografii provedenou tenkou jehlou (86).

8.2.Technika použití CO_2 při DSA

Pro nebezpečí embolie orgánů centrálního nervového systému se CO_2 intraarteriálně aplikuje pouze pod úrovní bránice. Při zobrazování žilního systému nesmí být aplikován při přítomnosti pravolevého plicního nebo srdečního zkratu. Vedle ručních vstřiků byly vyvinuty i automatické injektory (87). Provedení ručních nástřiků nese vyšší pracnost, nutnost přítomnosti operatéra během snímkování v blízkosti nemocného, což spolu s nutností použít vyšší frekvenci snímkování nese i potenciálně vyšší radiační zátěž pro personál než při použití JKL. Vedle setu Angiodynamics a Optimed, které jsou konstruovány tak, aby nedošlo

k netěsnosti systému spojovacích hadiček a ani k přímému propojení vysokotlakých zásobníků s katétrem umístěným v cévě nemocného, je možné používat i 20-60 ml injekční stříkačky, které plníme přes redukční ventil sterilní spojovací hadičkou. Tlak CO_2 seřídíme ventilem tak, aby CO_2 spontánně plnil stříkačku a vytlačoval samovolně píst injekční stříkačky. Tak je zaručeno, že nedojde k aspiraci vzduchu. Po několikerém (aspoň 2x) spontánním naplnění a vyfouknutí injekční stříkačky přes trojcestný kohout stříkačku odpojíme a její konus zavřeme prstem. Vždy stříkačku plníme těsně před diagnostickým nástřikem a ihned ji i po naplnění připojujeme ke katétru. Po otevření kohoutku katétru vyvineme stříkačkou takový tlak, aby byla právě vytlačena tekutina z katétru směrem do cévy. Některé DSA přístroje mají přednastavený program pro CO_2 angiografii. Po provedení nástřiku kohout uzavíráme a katétr pak proplachujeme běžným fyziologickým roztokem. Další nástřik provádíme s odstupem aspoň 2 minut a to pro vstřebání přetrvávajících bublin, které se mohou vytvořit v kraniálně směřujících ohybech cév, a které by působily při dalším nástřiku artefakty. Navíc u nemocných s chronickou obstrukční plicní chorobou je sice malé, ale reálné riziko vzniku hyperkapnie při nedostatečném odventilování CO_2.

Nespornou výhodou užití CO_2 je, že se při jeho aplikaci umožní snížit množství současně podané JKL, tím i riziko KN.

Indikace pro jeho užití v intervenční radiologii jsou uvedeny v tab.4.

- intervenční a vícečetné diagnostické výkony pod úrovní bránice vyžadující vysoké dávky JKL zvláště u nemocných s kreatininem nad 150 μmol/l
- ledvinná insuficience
- arteriální krvácení (doplněk DSA provedenou s pomocí JKL)
- TIPS
- vyšetření centrálních žil
- alergie na JKL

Tabulka 4: Indikace pro CO_2 DSA

8.3. Komplikace použití CO_2

Vzduchová embolie

Vzniká při kontaminaci CO_2 vzduchem z místnosti při netěsnosti systému, nechtěnou aspirací či omylem. Lze jí předejít použitím uzavřených systémů anebo zvýšením pozornosti při vyšetření.

Uzavření cévy kolekcí CO_2

Tento jev nastává v cévách s kolénkovitým (sifónovým) ohnutím směrem nahoru. Anatomicky jsou k tomu předurčeny jednak kmen plicnice, popliteální tepna a aneuryzma břišní aorty. V břišní aortě může dojít k dočasné ischémii v povodí dolní mezenteriální tepny projevující se průjmem, bolestí břicha, které ve všech popsaných případech spontánně ustoupily. Pokud bublina v plicnici přetrvává více jak 30 sekund je podezření na kontaminaci vzduchem. Anestézie oxidem dusným je kontraindikována, protože tento plyn teoreticky difunduje do bublin CO_2 a činí tyto pomalu rozpustné, což může vést k uzávěru cév (88).

Vstřik velkého množství CO_2

Tato potenciálně fatální komplikace byla popsána v začátcích úžití CO_2, může vzniknout nechtěným přímým spojením vysokotlakého zásobníku CO_2 a katétru v cévě. Při správné technice užití CO_2 při angiografii je tato komplikace minimalizována.

Reflux do tepen mozku

Může vzniknout při CO_2 angiografii při zobrazování hemodialyzačních zkratů na horních končetinách. Byla popsána neurologická komplikace vysvětlená refluxem CO_2 do vertebrální tepny.

9. GADOLINIOVÉ KONTRASTNÍ LÁTKY A NEFROGENNÍ SYSTÉMOVÁ FIBRÓZA

9.1. Vlastnosti GdKL a jejich užití při radiografických vyšetřeních

Tyto kontrastní látky jsou určeny pro vyšetřování pomocí MR a obsahují vzácnou zeminu gadolinium. Tento prvek absorbuje rentgenové záření. Osmolalita současných gadoliniových

kontrastních látek je 3-7x vyšší než krevní plazmy. Při použití k angiografii je kvalita zobrazení nižší než při použití JKL. Při DSA je nutno zvýšit napětí na rentgence ze 70 na 110 kV. Incidence alergoidní reakce na tyto kontrastní látky je $1{:}10^5$-50^5, častěji u nemocných s alergií, či předchozí reakcí na JKL. U nemocných s ledvinným onemocněním jsou malé dávky dobře tolerovány (89). Tento fakt vedl v četných studiích i kazuistikách k tvrzení, že GdKL v dávce do 0,3-0,4 mmol/kg mohou být užitečnou alternativou JKL při angiograficích a CT vyšetřeních u rizikových pacientů pro aplikaci JKL (12-14). Experimentální práce však prokazují, že gadoliniové kontrastní látky jsou v dávkách potřebných k zobrazení cév, které by zhruba odpovídalo kvalitou zobrazení pomocí JKL, více nefrotoxické než JKL (89). Jsou popsány kazuistiky, že mohou způsobit i v malých dávkách trvalé poškození ledvinných funkcí (90). Jejich užití jako alternativa JKL pro radiografická vyšetření (angiografie nebo CT) je dnes proto kontraindikováno (1). Pohled na jejich užití v posledních letech výrazně ovlivnil výskyt NSF.

9.2. Nefrogenní systémová fibróza (NSF)

NSF je na rozdíl od KN vyvolané JKL novou chorobnou entitou, která je zatím provázena řadou nejasností a kontroverzí uváděných v množství publikovaných sděleních. Toto fibrotizující onemocnění je sice vzácné, jeho vážnost však spočívá v tom, že je potenciálně invalidizující nebo dokonce fatální pro postiženého pacienta (15-20). Nejkonzistnější a nejověřenější informace o NSF soustřeďuje a publikuje ESUR ve svých doporučeních (1). Jedná se o typ velmi pozdní reakce na GdKL. Vzhledem k tomu, že se nejdříve projevuje kožními příznaky byla nejdříve označována jako nefrogenní fibrotizující dermopatie, první případ byl popsán v roce 1997, od roku 2006 byl definován vztah NSF a předchozí aplikace GdKL. Kožní příznaky začínají několik dní až 2-3měsíce od podání GdKL, později dochází ke ztluštění kůže a podkoží (definitivní diagnosa je určována hlubokou kožní biopsií), současně však fibróza může postihnout i vnitřní orgány (plíce, játra, srdce) a vedle kontraktur a kachexie může vést až ke smrti pacienta. Do skupiny nejrizikovějších pacientů patří 1) pacienti s CKD 4 a 5 stádia (GF pod 30 ml/min), 2) pacienti na dialýze, 3) pacienti před nebo po transplantací jater se současně zhoršenou funkcí ledvin. Rozdíly v incidenci NFS se liší i mezi jednotlivými GdKL, nejnebezpečnější se jeví gadodiamide, gadopentate dimeglumine a gadoversetamide, jejich podání je u nejrizikovějších pacientů přímo kontraindikováno a před jejich aplikací je u všech pacientů nezbytná znalost hodnot sérového

kreatininu. K obecným doporučením užití GdKL dnes patří podání co nejmenšího množství GdKL. Teprve řada dalších důkazů bude nezbytná k určení incidence i vážnosti NSF pro prognózu nemocných, včetně hemodialyzovaných, kteří jsou předmětem naší studie.

10.CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE:

10.1. Hypotéza

Velmi bohatá odborná literatura týkající se KN poskytuje data zabývající se patogenezí a prevencí KN u rizikových nemocných (tj. nemocných se zhoršenou funkcí ledvin, kteří však ještě nedosáhli konečného stadia ledvinného onemocnění s nutností dialýzy), ovšem téměř výlučně opomíjí skupinu již dialyzovaných nemocných, kteří stále mají významnou zbytkovou diurézu a RFL. Dle dostupných zdrojů dosud neexistuje práce, která by zhodnocovala dlouhodobý efekt JKL na RFL pacientů v HD.

Pokud je nejrizikovějším faktorem KN předchozí nefropatie, potom by měli být teoreticky nejvíce ohroženi pacienti s nejpokročilejším postižením ledvin ve fázi konečného renálního selhání s nutností dialýzy, kteří však ještě mají alespoň nějaké funkční glomeruly, které těmto pacientům zajišťují zbytkovou diurézu.

Základní hypotéza tedy zněla: Podaná JKL ve významném množství (≥ 60ml) by měla postihnout RFL pacientů na HD, což by se mělo odrazit ve snížení jejich průměrné denní diurézy.

10.2. Cíle

1. Prospektivně ověřit jak dlouhodobě ovlivní podání JKL zbytkovou funkci ledvin a reziduální diurézu u pacientů v hemodialyzačním programu a zda intravaskulární aplikace JKL nepovede k jejich definitivnímu zániku.
2. Pokusit se dát odpověď radiologům, nefrologům, kardiologům i lékařům dalších klinických odborností, v jejichž péči jsou hemodialyzovaní pacienti, na často kladenou otázku v běžné praxi: Je vyšetření s JKL pro močícího hemodialyzovaného pacienta skutečně „tak nebezpečné“?

11. METODIKA

11.1. Soubor pacientů

Prospektivně byli v letech 2004-2007 do studie zařazováni pacienti v plném hemodialyzačním režimu, kteří byli dialyzováni 3x týdně v období nejméně 6 měsíců. Zařazeni byli pouze pacienti, kteří byli klinicky stabilní, netrpěli jiným závažným onemocněním, které by významně ovlivnilo klinický stav, žili sledované období 6 měsíců, nebyla jim měněna dialyzační strategie ani nepodstoupili transplantaci ledviny. Na začátku studie byla jejich denní diuréza nejméně 500 ml denně (tato hodnota odpovídá hranici oligurie- 20 ml/hod.).

Původně bylo do studie zařazeno 95 hemodialyzovaných pacientů, 46 do vlastního souboru A, 49 pacientů do kontrolní skupiny B, během 6 měsíců studie však zemřeli 4 pacienti z vlastního souboru (8,2 %) a 4 z kontrolní skupiny (8,6 %), celkem tedy bylo hodnoceno 87 pacientů.

Do souboru A (vlastní soubor) prospektivně zařazeni 42 pacienti (21 muž a 21 žena), s průměrným věkem 64,4 roku (rozpětí 41-84 let). Ti splňovali následující kritéria: a) byli v pravidelném hemodialyzačním programu v cyklu 3 HD v týdnu, b) měli současně ještě zbytkovou denní diurézu (≥ 500 ml), c) podstoupili endovaskulární výkon s podáním JKL - fistulografii selhávající arteriovenózní píštěle nebo graftu s perkutánní transluminální angioplastikou stenózy (33 pacienti), endovaskulární rekanalizaci uzávěru hemodialyzačního přístupu (6 pacientů), angiografii s perkutánní transluminální angioplastikou tepen dolních končetin při kritické končetinové ischémii (3 pacienti). Vždy se tedy jednalo o výkon indikovaný buď pro záchranu funkce cévního přístupu pro dialýzu nebo pro záchranu končetiny. Po podání JKL následovala týž den HD (s odstupem 3-6 hodin).

Všem pacientům byla podána táž JKL - neiontový dimer iodixanol [Visipaque, Amersham Health] s koncentrací jódu 320 mg/ml a osmolalitou 290 m Osm/kg vody v množství nejméně 60 ml. Základním nefrologickým onemocněním, které vedlo k chronickému renálnímu selhání, byla v 18 případech diabetická glomeruloskleróza, u 11 nemocných tubulointersticiální nefritida, 6 x chronická glomerulonefritida, 3 x vaskulární nefroskleróza, 2 x polycystóza ledvin a po jednom případu lupoidní nefritidy a analgetické nefropatie.

Během endovaskulárního intervenčního výkonu bylo pacientům podáno průměrně 99,3 ml iodixanolu (rozmezí 60-180 ml), přepočteno na kg optimální tělesné hmotnosti byla průměrná dávka iodixanolu 1,56 ml/kg (rozmezí 0,93 – 2,93 ml/kg).

Do skupiny B (kontrolní soubor) bylo ve stejném časovém období zařazeno 45 pacientů (27 mužů a 18 žen), s průměrným věkem 64,4 roku (rozpětí 29-87 let). Chronická renální insuficience byla u těchto pacientů vyvolána 13 x diabetickou glomerulosklerózou, 17 x tubulointersticiální nefritidou, 8 x vaskulární nefrosklerózou, 4 x polycystózou ledvin, 2 x chronickou glomerulonefritidou a 1 x lupoidní nefritidou. Jednalo se o močící hemodialyzované (diuréza alespoň 500 ml denně), kterým však nebyla JKL ve sledovaném období intravaskulárně podána.

Pacienti obou skupin byli v celém období hydratováni svým obvyklým způsobem, pokud užívali diuretika, jejich dávka nebyla měněna. Ve vlastním souboru A ani nebyly podávány pacientům před výkonem s JKL nefroprotektivní látky.

11.2. Metodika sběru a hodnocení dat

HD byla u všech pacientů prováděna dle standardní klinické praxe, beze změn v celém sledovaném období 6 měsíců - dialyzační monitory Fresenius 4008S a 4008B, polysulphone high-flux dialyzéry 1,6-1,8 m^2, bikarbonátovým dialyzačním roztokem 500 ml/min, dialyzační teplota 36 °C, průměrný průtok 300 ml/min, cílové spKt/V nejméně 1,4, průměrná ultrafiltrace 2500 ml. Adekvátnost ultrafiltrace byla kontrolována pomocí Critline device, potvrzující pokles krevního objemu maximálně 10 % během HD.

Skupina hemodialyzovaných pacientů je rutinně pravidelně laboratorně měsíčně monitorována - vždy během pravidelné HD v prvním týdnu v měsíci při stabilním intervalu mezi dialýzami. Pacient posledních 24 hodin před monitorovanou HD sbírá moč. Vzorek z tohoto 24 hodinového sběru moče přinese na dialyzační středisko a ještě před zahájením HD je mu odebrána krev. Jsou proto známy pravidelné měsíční hodnoty jednak denního objemu moči (V), jednak hodnota kreatininu v moči (U) i v séru (S). Z těchto hodnot je možné vypočítat clearance kreatininu (CCr) dle vzorce CCr = UxV/S. Tato clearance byla standardizována na povrch těla 1,73m^2 a vyjádřena v jednotkách ml/min/1,73m^2. Tato CCr (vyjádřená jako kalkulovaná CCr založená na 24 hodinovém sběru moče v posledním interdialyzačním dnu) neodpovídá skutečné GF. Pokud se však její výpočet ani

interdialyzační interval nemění, proto její výsledek odráží reziduální renální exkreční kapacitu (RREK) ve zbylých, stále funkčních glomerulech a srovnání hodnot získaných v průběhu doby umožní sledovat dlouhodobou dynamiku změn GF.

Porovnávány byly hodnoty V a RREK tři měsíce před (V1-V3 a RREK1-3) a tři měsíce po podání JKL (V4-6 a RREK 4-6). Nebyly započítávány hodnoty získané během dialýzy bezprostředně po výkonu s podáním JKL, zahrnuty byly pouze výsledky získané z pravidelného monitorování během dialýzy v prvním týdnu již ustáleného dialyzačního cyklu.

V kontrolní skupině byly získány hodnoty objemů moče a RREK pacientů za kontinuální období šesti měsíců (V1-6 a RREK 1-6).

11.3. Statistické zpracování

Shrnutí změřených hodnot je prezentováno průměrem, mediánem, minimem, maximem a 1. a 3. kvartilem **(**25. percentil a 75. percentil). Pro statistické vyhodnocení rozdílu mezi skupinami byl použit dvouvýběrový t-test a neparametrický Kolmogorov-Smirnov test, pro vyhodnocení změn neparametrický Wilcoxonův test. Rozdíly v pohlaví byly vyhodnoceny pomocí Fisherova přesného testu.

Hladina významnosti byla α =0,05.

12. VÝSLEDKY

Soubory A a B lze považovat za srovnatelné, co se týče pohlaví (p=0,285) a věku (p=0,999).

Denní objemy moče pro vlastní soubor A i kontrolní skupinu B během 6 následujících měsíců jsou v tabulce 5. Hodnoty reziduální renální exkreční kapacity (RREK) vyjádřené jako kalkulovaná CCr založená na 24 hodinovém sběru moče v posledním interdialyzačním dnu v obou skupinách jsou shrnuty v tabulce 6.

	VLASTNÍ SOUBOR **A**			KONROLNÍ SOUBOR **B**		
	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	KVARTILY	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	KVARTILY
V1	1500	500 – 4500	987 – 2000	1400	500 –3500	1000 – 1750
V2	1475	500 – 3220	987 – 2000	1200	500 –2500	960 – 1500
V3	1500	500 – 3800	937 – 2000	1100	500 –2100	875 – 1500
V4	1150	500 - 3500	850 – 1925	1000	500 –2100	780 – 1575
V5	1300	500 - 2420	700 – 1775	1000	500 –2300	725 – 1400
V6	1225	500 - 2100	737 – 1662	900	500 –2400	700 – 1200

Tabulka 5: Denní objemy moče vyjádřené mediánem, rozmezím minimální a maximální hodnoty a 1.-3. kvartilem v ml

	VLASTNÍ SOUBOR **A**			KONTROLNÍ SOUBOR **B**		
	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	IQR	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	IQR
RREK1	7,44	0,36-54,6	3,31-12,8	5,82	1,68-19,32	2,82-9,91
RREK2	5,28	0,120-71,6	3,62-11,8	3,62	1,08-15,6	2,22-8,58
RREK3	7,02	0,061-42	3,13-11,6	3,91	1,44-19,9	2,40-7,86
RREK4	4,98	0,063-19,5	3,61-8,58	4,56	1,26-13,7	2,52-7,74
RREK5	5,28	0,062-35,4	3,12-8,71	4,08	1,44-13,0	2,22-8,22
RREK6	6,60	0,120-23,4	3,72-10,1	3,12	1,02-14,6	2,34-5,04

Tabulka 6: Reziduální renální exkreční kapacita (RREK), t.j. kalkulovaná 24 hodinová clearance kreatininu vyjádřená mediánem, rozmezím minimální a maximální hodnoty a 1.-3. kvartilem v ml/min/1,73m^2

Mediány obou sledovaných hodnot klesly mezi prvním a posledním měsícem měření v obou skupinách.

V tabulkách 7 a 8 jsou pak zprůměrované hodnoty denních objemů moče i RREK tři měsíce před a tři měsíce po podáním JKL (k eliminaci variability měření v těchto dobách). Srovnatelný přístup hodnocení dvou tříměsíčních období byl použit i pro kontrolní skupinu B.

	VLASTNÍ SOUBOR **A**			KONROLNÍ SOUBOR **B**		
	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	KVARTILY	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	KVARTILY
V PRŮMĚR 3 MĚSÍCE PŘED	1400	550 - 3667	1052 – 1913	1250	500 – 2500	978 – 1533
V PRŮMĚR 3 MĚSÍCE PO	1275	500 - 2267	733 – 1867	1000	500 - 2133	842 – 1400
V ROZDÍL	-150	-1692 -733	-367 – 0	-167	-1000 - 368	-433 – 17

Tabulka 7: Průměrné denní objemy moče (V) v ml

	VLASTNÍ SOUBOR **A**			KONTROLNÍ SOUBOR **B**		
	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	KVARTILY	MEDIÁN	ROZPĚTÍ	KVARTILY
RREK PRŮMĚR 3 MĚS. PŘED	6,84	0,18- 42,6	4,02-13,2	6,18	1,80-14,8	2,58-9,0
RREK PRŮMĚR 3 MĚS. PO	5,76	0.61-35,4	3,54-8,41	3,96	1,86-13,1	2,76-7,08
RREK ROZDÍL	-0,90	-38,3-30,1	-4,14-0,18	-1,20	-5,34-2,88	-3,06-0,60

Tabulka 8: Průměrné hodnoty reziduální renální exkreční kapacity (RREK) v ml/min/1,73m^2

Mediány průměrných denních objemů moče i RREK klesly významně ve sledovaném období ve skupině A i B.

V obou skupinách došlo ve sledovaném období ke statisticky významnému poklesu zprůměrovaných hodnot objemu a RREK. Ve sledovaném souboru jsou hladiny významnosti

pro objem p= 0,00112, pro RREK p=0,00088, v kontrolním souboru pro objem p= 0,000276, pro RREK p=0,0345.

Při porovnání průměrných poklesů objemu moči a RREK mezi skupinami jsme však nenalezli statisticky významný rozdíl: ani pro objem moči p=0,855, tak ani pro RREK p=0,573

13. DISKUSE

Patofyziologicky dochází při postupném zániku funkčních nefronů na podkladě základního chronického renálního onemocnění současně k funkční adaptaci reziduálních nefronů. Ta spočívá v tom, že celkový pokles GF spojený se sníženým množstvím profiltrované látky může být z větší či menší části kompenzován změnou intenzity tubulárních procesů, tedy se změnou tubulární resorpce, respektive sekrece. Nakonec však glomerulosklerόza vede k zániku reziduálních nefronů a k terminálnímu selhání funkce ledvin. Diuréza nemocných v chronické renální insuficienci má zpočátku většinou normální objem nebo se může vyskytnout i polyurie (v důsledku osmotické diurézy v zachovaných zbylých nefronech), oligo až anurie je přítomna v konečných stadiích chronického selhání ledvin.

RFL a reziduální diuréza zůstávaly poměrně dlouhou dobu nedoceněným parametrem u pacientů s chronickým renálním selháním v PD i HD.

Dnes již prokázaný význam RFL je však mnohostranný. Pokles RFL je spojen se snížením clearance urey a kreatininu, rovněž s poklesem odstranění dalších molekul uremických toxinů (např. p- cresol). RFL je velmi důležitá pro udržení tekutinové bilance organismu. Kromě vody udržuje i kapacitu vylučování sodíku (91), redukuje nutnost restrikce příjmu tekutin, má rozhodující roli v kontrole tekutinového převodnění a tím přispívá i ke kontrole krevního tlaku (91). Minimální nebo nulová RFL je spojena s hypertrofií levé srdeční komory (92).

Vážnými komplikacemi průběhu onemocnění dialyzovaných pacientů jsou cévní a chlopenní kalcifikace, které vznikají narušením metabolismu a abnormálně vyššími produkty kalcia a fosforu. Zde hrají RFL nezastupitelnou roli při odstraňování obtížně dialyzovatelných fosfátů (91,93).

RFL zasahuje příznivě rovněž do hematologických parametrů, pacienti se zachovanou RFL nemají natolik sníženou tvorbu erytropoetinu (94), hodnota jejich hemoglobinu je vyšší a netrpí tak vážným stupněm anemie (93).

Důležitý je vztah dialýzy a zánětu (95-96). Zánětlivý proces se vyskytuje často v populaci dialyzovaných nemocných, ztráta RFL je spojena se zvýšením prozánětlivých mediátorů (především C reaktivní protein a interleukin 6), mechanismem aktivace zánětu je zřejmě oxidační stres a uremie. Naopak přítomnost zánětu dále urychluje pokles RFL.

Zcela neopominutelnou úlohu mají RFL v udržení nutričního a energetického stavu organismu. U hemodialyzovaných se často vyskytuje malnutrice podmíněná mnoha faktory (poruchy proteinového a energetického metabolismu, hormonální nerovnováhy, zvýšený klidový energetický výdej, nedostatečný příjem potravy při nechutenství) (97). RFL však napomáhá k udržení chuti k jídlu a je v dalších ohledech spojená s celkovým zlepšením nutričního stavu organismu v hodnotitelných parametrech jako je sérový albumin nebo transferrin. U pacientů, kteří jsou kandidáti transplantace ledvin, udržuje zbytková diurésa funkci odvodných močových cest před našitím štěpu.

Díky zlepšení stavu nutrice, hemoglobinu a omezení rozsahu tekutinové nebo dietové restrikce je efektem dostatečné RFL zlepšení kvality života (98). Neopominutelná je i psychika nemocného, kdy močící pacient je podstatněji méně stresovaný, než pacient anurický. Naopak výrazně redukovaná nebo nulová RFL se podílí na malnutrici, kardiální hypertrofii a selhávání srdce, ateroskleróze a arterioskleróze, a cévních a chlopenních kalcifikacích, které v kombinaci svých dopadů zvyšují kardiovaskulární i obecnou mortalitu těchto nemocných (93).

Negativní stránkou RFL je u některých těžce proteinurických pacientů prodloužení proteinové malnutrice a zhoršení hypoalbuminemie (99).

JKL se u pacientů s normální funkcí ledvin rychle vylučuje GF bez významné tubulární sekrece nebo reabsorpce, takže za 2 hodiny je 50 % injikované dávky JKL již v moči. U nemocných s renálním poškozením je však eliminace JKL zřetelně pomalejší (polovina JKL v moči až za 16-84 hod) (100). V případě konečného selhání ledvin se játra stávají nejdůležitější pomalou cestou vyloučení JKL žlučí, dochází tak k dlouhodobé retenci JKL.

Z hlediska vztahu hemodialyzovaného pacienta k intravaskulárnímu podání JKL je možné definovat dvě skupiny nemocných. První zcela anuričtí, či minimálně močící, druhá se zachovanou signifikantní reziduální diurézou (ta se v běžné klinické praxi považuje za významnou, pokud dosahuje objemu alespoň 500 ml moče za den).

U anurických pacientů je efekt JKL přímo na ledviny nevýznamný, neboť již není co ztratit z jejich funkce a efekt JKL se uplatňuje pouze teoreticky hemodynamicky (101).

Významnosti však teoreticky nabývá účinek JKL u pacientů s podstatnou zbytkovou funkcí ledvin, kde se uplatňuje efekt JKL na zbývající funkční nefrony, v nichž se jednak zvyšuje filtrační zatížení každého nefronu kontrastní látkou a jednak se prodlužuje expozice v tubulech (102). Z těchto pacientů má být uplatněn postup prevence KN jako u nemocných s významnou poruchou ledvinných funkcí tj. hydratace (4) v rámci kardiální rezervy pacienta, použití izoosmolální JKL (103).

V nefrotoxickém účinku hrají významnou roli i vlastnosti JKL- především její osmolalita. Vysokoosmolální JKL (osmolalita vyšší než 1500 mOsm/kg H_2O) vykazují signifikantně vyšší incidenci KN než nízkoosmolální (osmolalita pod 915 mOsm/kg H_2O). Nejméně rizikové by pak teoreticky mělo být podání izoosmolální JKL (osmolalita 290 mOsm/kg H_2O).

Před zahájením našeho sledování byla v roce 2003 zveřejněna prospektivní studie NEPHRIC (103), která u rizikových pacientů s diabetem mellitem při intraarteriálním podání prokázala signifikantně vyšší výskyt KN po nízkoosmolálním iohexolu (26,1 %) než po podání izoosmolálního iodixanolu (3,1%), v dalších letech publikované studie však tento signifikantní rozdíl iodixanolu proti jiným nízkomolekulárním JKL nepotvrdily a dále neprokázaly ani tak vysoký výskyt KN po nízkoosmolálních KL (104-107).

Riziko KN stoupá se zvyšující se dávkou JKL, u pacientů se sérovým kreatininem nad 300 μmol/l je rizikovou dávkou 100 a více ml JKL koncentrace 300 mg/ml(3). Bezpečná dávka JKL pro dialyzované pacienty však není známa.

V jedné publikované práci (6) o efektu JKL na RFL bylo na souboru 36 pacientů v PD prokázáno, že během dvou týdnů po aplikaci JKL (po předchozí adekvátní hydrataci) nedošlo k akceleraci poklesu RFL. Závěr druhé práce (7) vyzněl obdobně, kdy podání průměrného množství 107,5 ml iopromidu nevedlo k trvalému poklesu RFL u 10 pacientů v režimu kontinuální ambulantní PD. V další studii (8) se pouze jeden z 29 nemocných v PD stal trvale anurický po koronarografii s podáním průměrného množství 74 ml neiontové JKL, u zbývajících 23 pacientů s kompletními postprocedurálními laboratorními daty došlo ke stejnému poklesu RFL jako v kontrolní skupině.

Naše studie má některé nedostatky. Není zcela přesně vypočítávána GF, protože v běžné praxi našich dialyzačních středisek není sběr moči za celé mezidialyzační období. Na druhou stranu zcela přesné stanovení GF nebylo ani naším cílem, důležitější bylo hodnotit u každého pacienta relativní změny renální funkce v čase. Další limitací je různý výskyt základních

chronických renálních onemocnění v obou skupinách, kdy v kontrolním souboru je více pacientů s chronickou glomerulonefritidou.

Naše výsledky jsou v souladu s výše uvedenými citovanými pracemi, ani my jsme neprokázali významnější pokles RFL a rozvoj anurie ve tříměsíčním intervalu sledování u hemodialyzovaných nemocných, jimž byl intravaskulárně podán iodixanol s koncentrací 320 jódu mg/ml v průměrném množství 99,3 ml.

Odpovědi na naše otázky tedy zní: Intravaskulárně podaný iodixanol neovlivní signifikantně RFL. Nevyvolá časně anurii u dosud močícího pacienta. Jeho podání v indikovaných případech v co nejmenším nezbytně nutném objemu významněji neohrozí zbytkovou diurézu u hemodialyzovaného pacienta.

14. ZÁVĚRY

1. Z hlediska účinků intravaskulárního podání JKL u hemodialyzovaného pacienta jsou dvě skupiny nemocných. První zcela anuričtí, kde je efekt JKL již jen hemodynamický a většinou nevýznamný, v ledvinách pak již není co ztratit. Druhá s ještě zachovanou signifikantní reziduální diurézou - na tuto skupinu je nutno se zvýšeně soustředit.

2. Zbytková diuréza a RFL u HD pacientů mají až na zcela výjimečné aspekty jednoznačně pozitivní mnohostranný vliv na různé funkce organismu, kvalitu života i snížení kardiovaskulární a obecné mortality těchto nemocných.

3. Stanovení RFL u HD pacientů pro potřeby hodnocení nefrotoxického efektu JKL je obtížné, představuje nejproblematičtější bod celé studie a vyžaduje dobrou spolupráci pacienta a rovněž čas odborného personálu při manipulaci se vzorky moče a krve a následných výpočtech. Nefrologická literatura navíc nemá jednoznačné stanovisko, který výpočet je nejpřesnější - nejčastěji se tímto uvádí aritmetický průměr clearance urey a kreatininu z celého interdialyzačního rozmezí (vyžaduje sběr moče).

4. Není stanovena bezpečná dávka JKL v dané koncentraci jódu pro HD pacienty.

5. Dle výsledku naší prospektivní studie je dlouhodobě zbytková diuréza u HD pacientů ovlivněna podáním izoosmolální neiontové kontrastní látky iodixanolu v množství 60-180 ml jen nesignifikantně, ve srovnání s přirozeným poklesem reziduálních renálních funkcí při spontánním průběhu chronického renálního onemocnění.

6. U močících HD pacientů není tedy podání co nejmenšího nutného množství iodixanolu spojeno s výrazným nebezpečím zániku zbytkové funkce ledvin a JKL a na rozdíl od aplikace některých GdKL neohrozí tyto pacienty, byt´ jen zcela minimálně pravděpodobným rizikem následného vývoje NSF.

15. POUŽITÁ LITERATURA

1. Guidelines on Contrast Media, European Society of Urogenital Radiology, Version 7.0, online http://www.esur.org.

2. Metodický list intravaskulárního podání jódové kontrastní látky (JKL), online http://www.crs.cz .

3. Svoboda L. Poškození ledvin kontrastní látkou. Med. Pro Praxi 2007; 4: 410-415.

4. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JW. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Eur Radiol 1999; 9: 1602-1613.

5. Rodby RA. Preventing complications of radiographic contrast media: Is there a role for dialysis? Sem Dialysis 2007; 20: 19-23.

6. Dittrich E, Puttinger H. Effect of radio contrast media on residual renal function in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1334-1339.

7. Moranne O, Willoteaux S. Effect of iodinated contrast agents on rezidual renal function in PD patients. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1040-1045.

8. Weisbord SD, Bernardini J, Mor MK et al. The effect coronary angiography on residual renal funnction in patients on peritoneal dialysis. Clin Cardiol 2006; 29: 494-497.

9. Hamani A, Petitclerc T, Jacobs C, Deray G. Is dialysis indicated immediately after administration of iodinated contrast agents in patients on haemodialysis? Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1051-1055.

10. Harazawa Z, Zamazali C, Mazuki K. Side effects and pharmacokinetics of non ionic contrast medium in hemodialyzed patiens. Nippon Igazku Hoashasen gakkai Zasshi 1990; 50: 1524-1531.

11. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Pre-emptive haemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. Am J Med 2001; 11: 692-698.

12. Thomsen HS, Almén T, Morcos SK et al. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. Eur Radiol 2002; 12: 2600-2605.

13. Funaki B. Contrast-induced nephropathy: What we know, what we think we know, and what we don´t know. Semin in intervent radiol 2005; 22 (1): 108-113.

14. Spinosa DJ, Matsumoto AH, Angle JF et al. Renal insufficiency: usefulness of gadodiamide- enhanced renal angiography to supplement CO_2 enhanced renal angiography for diagnosis and percutaneous treatment. Radiology 1999; 210: 663-672.

15. Michaely HJ, Thomsen HS, Reiser MF et al. Nephrogene systemische Fibrose (NSF) – Implikationen für die Radiologie. Der Radiologe 2007; 47: 785-793.

16. Sadowski EA, Bennett LK, Micah RCh et al. Nephrogenic systemic fibrosis: Risk faktor and incidence estimation. Radiology 2007; 243: 148-157.

17. Weinreb JC. Which study when? Is gadolinium- enhanced MR imaging safer thah iodine-enhanced CT? Radiology 2008; 249: 3-8.

18. Halvorsen RA .Which study when? Iodinated contrast enhanced CT versus gadolinium enhanced MR imaging. Radiology 2008; 249: 9-15.

19. Diego MR. Nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist's practical perspective. Eur J Rad 2008; 66: 220-224.

20. Broome DR, Girugis MS, Baron PW et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: Why radiologists should be concerned. AJR 2007; 188: 586-592.

21. Cohan RH, Leder RA, Ellis JH. Treatment of adverse reactions to radiographic contrast media in adults. Radiol Clin North Amer 1996; 34: 1055-1076.

22. Stacul F. Current iodinated contrast media. Eur Radiol 2001; 11: 690-697.

23. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. Radiology 1990; 175: 621-628.

24. Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the U.S. Food and drug administration, 1978-1994: effect of the availability of low-osmolality contrast media. Radiology 1997; 204: 333-337.

25. Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE. Nonfatal adverse reactions to iodinated contrast media: spontaneous reporting to the U.S. Food and drug administration, 1978-1994. Radiology 1997; 204: 325-332.

26. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. Am J Roentgenol 2001; 176: 1385-1388.

27. Nielson ST, Matheson JN, Skinnemoen K, Anrew E, Hafsahl G. Excretion of iohexol in human breast milk. Acta Radiologica 1987; 28: 523-526.

28. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. Eur Radiol 1999; 9: 738-740.

29. Křovaková B. Metformin a jodované kontrastní látky. Praktická radiologie 2004; 1: 14-16.

30. 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.

31. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy. Am J Roentgenol 2004; 183: 1673-1685.

32. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexlerl et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomised trial. The lohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995; 47: 254-261.

33. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 296-304.

34. Hörl WH. Kontrastmittel- induzierte Nephropathie. Wien Klin Wochenschr 2009; 121, 15-32.

35. Detrenis S, Meschi M, Musini S et al. Ligths and shadow on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. Nephrol Dial Transplant 2005; 20, 1542-1550.

36. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6,1451-1458.

37. Tumlin JA, Wang A, Murray PT et al. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. Am Heart J 2002; 143: 894-903.

38. Newhouse JH, Kho D, Rao Q et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: Implications fo studies of contrast nephrotoxicity. AJR 2008; 191: 376-382.

39. Rao Q, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous contrast: a critical literature analysis. Radiology 2006, 239, 392-397.

40. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.

41. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice quidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney 2002; 39 (suppl1): S1-S266.

42. Measurement of renal function. When to refer and when to start dialysis. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl.7):7-15.

43. Van Olden RW, van Acker AC, Koomen GCM, et al. Time course of inulin and creatinine clearance in the interval between two heamodialysis treatments. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2274-2280.

44. Van Acker MSC, Koopman MG, Arisz MD, et al. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. Lancet 1992; 340: 8831.

45. Krediet RT. How to preserve residual renal function in patients with chronic kidney disease and on dialysis? Nephrol Dial Transplant 2006; 21(Suppl 2): ii42-ii46.

46. Chandra SM, Farrington K. Residual renal function: Considerations on its importance and preservation in dialysis patients. Sem Dialysis 2004; 17: 196-201.

47. Swan S, Halstenson CH, Kasiske B, et al. Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis, Kidney Int 1996; 49: 232-235.

48. Hoek F, Korevaar J, Dekker F, et al. Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1633-1638.

49. ESUR Guideline: Gadolinium based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis (17 July 2007); http://www.esur.org.

50. Katholi RE, Taylor GJ, Thomas Woods W et al. Nephrotoxicity of non-ionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparison in human beings. Radiology 1993; 186: 183-187.

51. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. Am J Med 1989; 86: 649-652.

52. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality, a cohort analysis. J Am Med Assoc 1996; 257: 1489-1494.

53. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? Tech Urol 1998; 4: 65-69.

54. Škulec R, Bělohlávek J, Kovárník T et al. Kontrastová nefropatie a možnosti její prevence. Vnitř Lék 2003; 49: 127-133.

55. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1064-1066.

56. Solomon R, Werner C, Mann D, D´Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. N Eng J Med 1994; 331: 1416-1420.

57. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regiments in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002; 162: 329-336.

58. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Members of Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Dialysis and contrast media. Eur Radiol 2002; 12: 3026-3030.

59. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C et al. Pre-emptive haemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. Am J Med 2001; 111: 692-698.

60. Dehnarts T, Keller E, Gondolf K, Schiffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 358-362.

61. Waaler A, Svaland M, Fauchald P, Jakobsen JA, Kolmannskog F, Berg KJ. Elimination of iohexol, a low osmolar nonionic contrast medium, by hemodialysis in patients with chronic renal failure. Nephron 1990; 56: 81-85.

62. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. N Engl J Med 2003; 349: 13330-1340.

63. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers. Br J Radiol 1998; 71: 357-365.

64. Weisberg L, Kurnik PB, Kurnik RC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994; 45: 259-265.

65. Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 55: 169-173.

66. Sketch MH, Whelton A, Schollmayer E et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E_1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Therap 2001; 8: 155-162.

67. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 57: 279-283.

68. Stone GW, McCullough PA. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2284-2291.

69. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. Kidney Int 1996; 49: 1199-1206.

70. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. Radiology 1995; 195: 17-22.

71. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. Kidney Int 2000; 57: 1675-1680.

72. Tepel M, van der Giet M, Schwartzfeld C, Laufer U, Lierman D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agant-induced reductions in renal function k acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343: 180-184.

73. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, Woude FJVD, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. Lancet 2003; 303: 598-603.

74. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2114-2118.

75. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 298-303.

76. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. The value of N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 407-410.

77. Bakris GL, Lass N, Gabaer AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. Am J Physiol 1990; 175: 57-60.

78. Atkins JL. Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. Nephron 1986; 44: 70-74.

79. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 2328-2334.
80. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. Clin Radiol 2004; 59: 381-389.
81. Waybill MM, Waybill PN: contrast media-induced nephrotoxicity: Identification of patients at risk and algorithms for prevention. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 3-9.
82. Liss P, Eklöf H, Hellberg O et al. Renal effects of CO_2 and iodinated contrast media in patients undergoing renovascular intervention: a prospective, randomized study. J Vasc Interv Radiol 2005; 16: 57-65.
83. Krajina A, Lojík M, Rejchrt S, Havel E, Jon B, Hůlek P, Vobořil Z, Bureš J. Carbon dioxide arteriography as a supplementary study in the detection of acute massive gastrointestinal bleeding. Folia Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 8-12.
84. Krajina A, Lojík M, Chovanec V, Raupach J, Hůlek P. Wedged hepatic venography for targeting the portal vein during TIPS: comparison of carbon dioxide and ionidated contrast agents. Cardiovasc Intervent Radiol 2002; 25: 171-175.
85. Kessel DO, Robertson I, Patel JV et al. Carbon-dioxide-guided vascular interventions: technique and pitfalls. Cardiovasc Intervent Radiol 2002; 25: 476-483.
86. Burke CT, Weeks SM, Mauro MA, Jaques PF. CO_2 splenoportography for evaluating the splenic and portal veins before or after liver transplantation. J Vasc Interv Radiol 2004; 15: 1161-1165.
87. Lang EV, Gossler AA, Fick LJ, Barnhart W, Lacey DL. Carbon dioxide angiography: effect of injection parameters on bolus configuration. J Vasc Inter Radiol 1999; 10: 41-49.
88. Stefey EP, Johnson BH, Eger EI. Nitrous oxide intensifies the pulmonary arterial pressure response to venous injection of carbon dioxide in the dog. Anesthesiology 1980; 52: 52-55.
89. Nyman U, Elmstähl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almén. Are Gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiogaphy in patients with Azotemia? Radiology 2002; 223: 311-318.
90. Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. Eur Radiol 2004; 14: 1654-1656.
91. Morduchowicz G, Winkler J, Zabludowski JR, Boner G. Effects of residual renal function in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol 1994; 26: 125-131.

92. Wang AY, Wang M, Woo J et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2002; 62: 639-642.
93. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. Kidney Int 2006; 69: 1726-1732.
94. Erkan E, Moritz M, Kastel F. Impact of residual renal function in children on hemodialysis. Pediatr Nephrol 2001; 16: 858-856.
95. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 55: 648-658.
96. Arici M, Walls J. End- stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C- reactive protein the missing link? Kidney Int 2001; 59: 407-414.
97. Suda T, Hiroshige K, Ohta T, et al. The contribution of residual renal function on overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 396-401.
98. Chandra SM, Farrington K. Residual renal function: Considerations on its importance and presevation in dialysis patients. Sem Dialysis 2004; 3: 196-201.
99. Canaud B, Chenine L, Leray- Moraques H et al. Residual renal function and dialysis modality: Is it really benefical to preserve residual renal function ind dialysis patients? Nephrology 2006; 11(4): 292-6.
100. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. Kidney Int 2006; S25-29.
101. Dawson P. Contrast agents i patients on dialysis. Sem Dialysis 2002; 15: 232-246.
102. Eley CM. Does hydratation prevent radiocontrast- induced acute renal failure? Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1064-1066.
103. Aspelin P, Aubry P, Frannson SG. Nephrotoxic effects in high- risk patients undergoing angiography, N Eng J Med 2003; 348: 491-500.
104. Barret BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography. A double blind comparison of iodixanol and iopamidol. Invest Radiol 2006; 41: 815-821.
105. Briguori C, Kolombo A, Airoldi F et al. Nephrotoxicity of low- osmolality versus iso-osmolality contrast agents: impact of N- acetylcysteine. Kidney Int 2006; 68: 2250-2255.
106. Jo SH, Yuon TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparsion between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency

undergoing coronary angiography. The RECOVER study: A randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 924-930.

107. Thomsen HS, Morcos SK, Eley ChM et al. The ACTIVE Trial: Comparison of the effect on renal function of Iomeprol -400 and Iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. Invest Radiol 2008; 43:170- 178.

16. PŘÍLOHA: