

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Jan Matějka

2011

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

**Akutní poškození ledvin indukované kontrastem u rizikových nemocných
podstupujících invazivní vyšetření srdce**

**Contrast-induced acute kidney injury in high risk patients undergoing invasive
cardiac procedures**

MUDr. Jan Matějka

Školitel: prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

Hradec Králové, 2011

Obhajoba dne:
(doplň studijní odd.)

Příloha č. 2

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 2011

Poděkování

V úvodu bych rád upřímně poděkoval svému školiteli panu prof. MUDr. Janu Vojáčkovi, DrSc. za jeho účinnou podporu při tvorbě této disertační práce.

Velký dík patří panu prof. MUDr. Jiřímu Kvasničkovi, CSc. za rady, které mi pomohly navrhnout a správně v klinickém a patofyziologickém kontextu interpretovat naši studii. Dík mu patří i za otázky a připomínky, které mi nikdy nedovolily uvažovat stereotypně nebo schematicky.

Velké poděkování patří panu MUDr. Aleši Hermanovi, Ph.D., který byl inspirátorem projektu zaměřeného na akutní poškození ledvin indukované kontrastem.

Svému učiteli, panu prim. MUDr. Petru Vojtíškoví, CSc., bych rád poděkoval nejen za to, že umožnil a všestranně podporoval provedení tohoto projektu na svém pracovišti.

Nemohu nezmínit i pomoc kolegů lékařů a sester v katetrizační laboratoři a na lůžkových odděleních naší nemocnice.

V závěru bych rád vyjádřil vděčnost své manželce Astrid a celé rodině za trpělivost, kterou se mnou měli při tvorbě disertační práce.

Obsah

Prohlášení autora	3
Poděkování	4
Použité zkratky	6
Úvod do problematiky	7
Cíle disertační práce	15
Soubor nemocných a statistická analýza	16
Intervenční studie	16
Definice sledovaných parametrů	25
Průřezová studie	26
Statistická analýza	26
Výsledky	28
Intervenční studie	28
Demografická data a rizikové faktory CI-AKI	28
Primární výsledný ukazatel	32
Sekundární výsledný ukazatel	36
Další výsledky	38
Průřezová studie	40
Diskuse	52
Akutní poškození ledvin	52
Biomarkery u akutního poškození ledvin	55
Výsledné ukazatele intervenční studie	57
Novější přístupy k diagnostice CI-AKI	63
Rizikové faktory CI-AKI v intervenční studii	65
Teofylin v prevenci CI-AKI	67
Další faktory ovlivňující výskyt CI-AKI v intervenční studii	70
Omezení intervenční studie	75
Průřezová studie	76
Další postupy zvažované v prevenci CI-AKI	79
Navrhovaný postup prevence a diagnostiky CI-AKI	82
Závěry	89
Použitá literatura	95

Použité zkratky

ACEI	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
AKI	akutní poškození ledvin
AKIN	Acute Kidney Injury Network
CI-AKI	akutní poškození ledvin indukované kontrastem
CIN	kontrastem indukovaná nefropatie
COX 1,2	cyklooxygenáza 1,2
CQ	Cigaroova kvocient
CyC	cystatin C
EFLK	ejekční frakce levé komory srdeční
eGFR	odhadnutá glomerulární filtrace
FR	fyzilogický roztok
HOCM	vysokoosmolární kontrastní látky
IABK	intraaortální balónková kontrapulzace
IL-18	interleukin 18
IOCM	izoosmolární kontrastní látky
KIM-1	molekula poškození ledviny 1
KL	kontrastní látky
L-FABP	játerní typ proteinu vázajícího mastné kyseliny
LOCM	nízkoosmolární kontrastní látky
LVEDP	enddiastolický tlak v levé komoře srdeční
MACE	velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda
MACD	maximální povolené množství kontrastní látky
MANE	velká nežádoucí nekardiální příhoda
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease Study
NGAL	lipokalin asociovaný s neutrofilní gelatinázou
NSTEMI	akutní infarkt myokardu bez ST elevací
NYHA	New York Heart Association
PCI	perkutánní koronární intervence
SCr	sérový kreatinin
STEMI	akutní infarkt myokardu s ST elevacemi
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

Úvod do problematiky

V posledních letech jsme byli svědky narůstajícího počtu diagnostických koronarografií a perkutánních koronárních intervencí. Se vzestupem počtu intervenčních zákroků se zvyšuje zastoupení akutních výkonů a řešení komplexních lézí. (1) Na druhé straně stoupá také věk a komorbidita vyšetřované populace přinášející vyšší riziko možných periprocedurálních komplikací. Zhoršení renálních funkcí po podání kontrastní látky, *akutní poškození ledvin indukované kontrastem*, anglicky *contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)*, patří mezi závažné komplikace kardiologických invazivních výkonů.

Komplikace kardiologických invazivních diagnostických a léčebných výkonů

Srdeční katetrizace a perkutánní koronární intervence jsou svou invazivní povahou, profilem léčené populace, současnou intenzivní farmakologickou léčbou a dalšími faktory zatíženy rizikem vzniku periprocedurálních komplikací. V roce 2003 bylo na světě provedeno odhadem 3 miliony perkutánních koronárních intervencí (PCI) ve zhruba 1500 centrech. Výskyt periprocedurálních komplikací je odhadován v rozmezí 1%-5%. Zahrnuje široké spektrum od malého krvácení v místě cévního přístupu až po život ohrožující mechanické a krvácivé komplikace. Vezmeme-li v úvahu nejčastěji uváděný 2-3% výskyt nežádoucích příhod při velkém celkovém množství výkonů, jedná se o medicínsky a společensky významný problém. (2)

Tabulka 1 převzatá z Braunwaldovy základní učebnice kardiologie shrnuje riziko výskytu komplikací srdeční katetrizace a koronarografie. (3)

Tabulka 1. Rizika srdeční katetrizace a koronarografie.

Komplikace	Riziko výskytu (%)
Mortalita	0,11
Infarkt myokardu	0,05
Cerebrovaskulární příhoda	0,07
Arytmie	0,38
Vaskulární komplikace	0,43
Reakce na kontrastní látku	0,37
Hemodynamické komplikace	0,26
Perforace srdečního oddílu	0,03
Jiné	0,28
Velké komplikace celkem	1,70

CI-AKI patří mezi závažné komplikace intervenčních výkonů a významně negativně ovlivňuje prognózu. Zajímavým a pro nemocné nepříznivým fenomenem je fakt, že CI-AKI sdílí některé společné rizikové faktory s dalšími závažnými komplikacemi, zejména s periprocedurálním krvácením. Jak demonstruje tabulka 2, můžeme se v klinické praxi setkat se skupinami nemocných ohrožených výskytem komplikací mnohočetných. Jedná se zejména o starší nemocné s chronickým onemocněním ledvin, anémií a dále o specifickou skupinu nemocných v kardiogenním šoku s nutností použití intraaortální balonkové kontrapulzace.

Tabulka 2. Vybrané rizikové faktory periprocedurálních krvácivých komplikací a CI-AKI.

Riziko velkého krvácení	Riziko kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin
<i>Použití IABK</i>	<i>Použití IABK</i>
<i>Věk (nad 55 let)</i>	<i>Věk (nad 75 let)</i>
<i>eGFR < 60 ml/min/1,73m²</i>	<i>eGFR < 60 ml/min/1,73m²</i>
<i>Anémie</i>	<i>Anémie</i>
<i>Použití LMWH</i>	<i>Hypotenze</i>
<i>Použití blokátorů GP IIB/IIIA</i>	<i>Objem kontrastní látky</i>
<i>Ženské pohlaví</i>	<i>Diabetes mellitus</i>

IABK - intraaortální balonková kontrapulzace, eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace dle MDRD vzorce, anémie - hematokrit < 39% u mužů a < 36% u žen, LMWH – nízkomolekulární hepariny, GP IIB/IIIA – glykoprotein IIB/IIIA

Rizikové faktory shodné pro velké krvácení i kontrastem indukované akutní poškození ledvin jsou označeny kurzívou

Významné komplikace se tedy mohou vyskytovat současně, mohou se i vzájemně potencovat. V rizikových skupinách nemocných tak mohou hrát stejně závažnou negativní roli jako výskyt reinfarktu, opakované revaskularizace či cévní mozkové příhody. (4,5)

Zajímavá práce Harjai a kolegů z roku 2008 poukázala na význam tzv. velkých nežádoucích nekardiálních příhod, anglicky major adverse noncardiac events (MANE), po PCI. V souboru 985 konsekutivních pacientů po PCI byl zhodnocen výskyt velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod, anglicky major adverse cardiovascular events (MACE) a výše zmíněných MANE. Mezi MACE patřil akutní infarkt myokardu, opakovaná revaskularizace nebo CMP, mezi MANE patřilo TIMI velké nebo malé krvácení a CI-AKI. (6) Výskyt MANE byl více než 6x vyšší než výskyt MACE (9,5% oproti 1,5%). Z 985 nemocných 973 přežilo iniciální hospitalizaci. V průběhu následného

čtyřletého sledování zemřelo 17% nemocných. Výskyt MANE měl na rozdíl od MACE významný vliv na mortalitu, která byla téměř trojnásobně vyšší (40% versus 15%; $p < 0,0001$). Po zohlednění demografických a vstupních klinických dat vedl výskyt MANE k 1,7 násobnému vzestupu dlouhodobé mortality a 3,4 násobnému vzestupu výskytu akutního infarktu myokardu. (7)

Terminologie

V posledních letech jsme svědky snahy o ustálení klasifikace a terminologie akutních stavů v nefrologii. Termíny akutní selhání ledvin, prerenální azotémie apod. jsou nahrazovány pojmem akutní poškození ledvin, anglicky acute kidney injury (AKI). Tento trend se také projevil v *novém názvu poškození ledvin v důsledku podání kontrastní látky*. Pojem kontrastem indukovaná nefropatie, anglicky contrast-induced nephropathy (CIN), byl nahrazen pojmem kontrastem indukované akutní poškození ledvin, anglicky contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). V našem textu používáme zpravidla nový název **CI-AKI** i při citaci starších prací v zájmu sjednocení terminologie. Původní pojem **CIN** je možno nalézt v odkazech na literaturu, případně v názvech pracovních skupin nebo konsenzuálních dokumentů. Na definitivní ustálení české terminologie budeme muset patrně nějaký čas ještě čekat. Pojmy akutní poškození ledvin či akutní renální insuficience jsou v textu ponechány shodně s literárními odkazy.

Akutní poškození ledvin indukované kontrastem (CI-AKI) a stratifikace rizika jeho výskytu

Nash a kolegové ve své studii deklarovali, že CI-AKI představuje třetí nejčastější příčinu renální insuficience vzniklé za hospitalizace. (8) V registru 4622 konsekutivně hospitalizovaných pacientů vznikla akutní renální insuficience za hospitalizace u 322 pacientů (7%). Ve 43 případech se jednalo o akutní poškození ledvin indukované kontrastem. Incidence CI-AKI v registrech, nemocničních databázích, retrospektivních i prospektivních sledováních je udávána v širokém rozmezí 3.1% - 31%. (9) Je relativně vzácné v obecné populaci, incidence se pohybuje v jednotkách procent. Jeho výskyt v rizikových skupinách (například u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem) však může dosahovat až 50%. (9) Výskyt CI-AKI bude s vysokou pravděpodobností narůstat vzhledem ke stoupající prevalenci jeho nejvýznamnějšího rizikového faktoru, chronického onemocnění ledvin. Nárůst prevalence chronického onemocnění ledvin je pak z podstatné části podmíněn vzestupem prevalence diabetu a hypertenze. (10) Snížená vstupní glomerulární filtrace je odrazem redukovaného množství nefronů a snížení funkce renálního parenchymu. Jasný vzestup rizika CI-AKI zaznamenáváme od hranice $eGFR < 60 \text{ ml/min.1,73 m}^{-2}$.

Mezi nejvýznamnější rizikové faktory CI-AKI patří: předchozí chronické onemocnění ledvin, diabetes mellitus, dehydratace, vysoká dávka kontrastní látky, vyšší věk, arteriální hypertenze, intraaortální balónková kontrapulzace, srdeční insuficience NYHA klasifikace III a IV nebo systolická dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí pod 40%, současná nefrotoxická medikace (nesteroidní antirevmatika, diuretika, aminoglykosidy, vankomycin, amfotericin B), opakovaná aplikace kontrastní látky, proteinurie, paraproteinémie a hyponatrémie. (11) Pacienti léčení primární PCI pro akutní infarkt myokardu s elevacemi ST (STEMI) jsou vystaveni vysokému riziku CI-AKI bez ohledu na vstupní sérový kreatinin. (12)

V poslední době je dávána před pojmem rizikového faktoru CI-AKI dávána přednost pojmu rizikový marker. Toto označení je pravděpodobně přesnější vzhledem k tomu, že celá řada ukazatelů CI-AKI je neovlivnitelná a neexistuje jasný kauzální vztah k rozvoji CI-AKI.

Byla navržena celá řada skórovacích schémat, ale žádné z publikovaných schémat nebylo zpětně ověřeno na různých populacích nemocných. Jejich paušální použití v každodenní klinické praxi není na místě. Nicméně platí, že u nemocného s chronickým onemocněním ledvin, diabetem a dalšími komorbiditami můžeme očekávat rozvoj CI-AKI až v 50 % a nutnost hemodialýzy až v 15%. (13)

Mehranová a spoluautoři navrhli jednoduché skóre k určení rizika CI-AKI po perkutánní koronární intervenci vycházející z demografických a periprocedurálních údajů, tzv. CIN risk score. Odhad rizika pomocí tohoto skóre je ilustrován tabulkami číslo 3 a 4. (5)

Patofyziologie CI-AKI

Ačkoliv patogeneze CI-AKI není doposud plně pochopena, zahrnuje minimálně dva navzájem se doplňující procesy. Za prvé přímé toxické působení kontrastní látky na renální tubulární buňky vedoucí k tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS) a programované buněčné smrti, za druhé pak ovlivnění renální hemodynamiky. (14) Studie na zvířatech ukazují, že renální hemodynamika po podání iodové kontrastní látky má bifázický průběh. Počáteční krátkodobá vazodilatace je následována protražovanou vazokonstrikcí, která může snižovat glomerulární filtraci (GFR) a přispívat k akutnímu poškození ledvin. (15, 16) Vazokonstrikce je částečně zprostředkována adenosinem, ale podílejí se na ní i jiné působky jako endothelin, angiotensin II a serotonin. Zároveň mohou být inhibovány vazodilatačně působící látky jako oxid dusný, síňový natriuretický faktor a prostaglandiny. (17)

Adenosin je tedy důležitým mediátorem CI-AKI. Kontrastní látky osmoticky iritují buňky tubulů. To vede ke zvýšenému obratu adenosintrifosfátu a následnému uvolnění adenosinu. V ledvinách vede uvolnění adenosinu na rozdíl od jiných tkání k výrazné vazokonstrikci vas afferens prostřednictvím adenosinového receptoru 1. Produkty metabolismu adenosinu xanthin a hypoxanthin zvyšují tvorbu volných kyslíkových radikálů a tím dále přispívají k rozvoji CI-AKI. (18)

Pravděpodobným mechanismem účinku teofylinu je tedy pokles glomerulární vazokonstrikce vyvolané podáním kontrastu zprostředkovaný antagonismem adenosinu. (16)

Tabulka 3. CIN risk score.

Rizikový faktor	Skóre
Hypotenze (systolický krevní tlak < 80mmHg minimálně 1 hodinu vyžadující podání vazopresorických látek)	5 bodů
Použití IABK	5 bodů
Srdeční selhání (NYHA klasifikace III a IV nebo plicní edém)	5 bodů
Věk nad 75 let	4 body
Anémie (hematokrit < 39% u mužů a < 36% u žen)	3 body
Diabetes mellitus	3 body
Objem kontrastní látky – za každých 100 ml	1 bod
eGFR 40-60 ml/min/1,73m ²	2 body
20-40 ml/min/1,73m ²	4 body
< 20 ml/min/1,73m ²	6 bodů

IABK – intraaortální balónková kontrapulzace

eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace dle MDRD kritérií

Tabulka 4. Odhad rizika CIN dle hodnoty skóre.

Riziko výskytu CIN	Nízké	Zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké
CIN risk score	< 6	6-10	11-16	> 16
Předpokládaná incidence CIN (%)	7,5	14	26,1	57,3

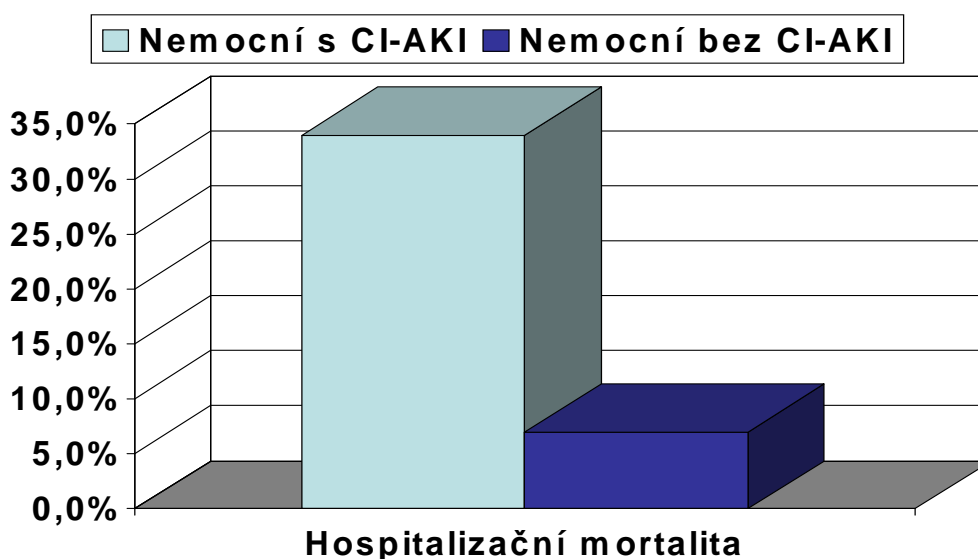
CIN risk score: dosazen součet bodových hodnot z tabulky 3.

Klinický význam CI-AKI

CI-AKI významným způsobem ovlivňuje klinický stav nemocných. Tento fakt je v souladu i s daty dostupnými pro výskyt akutního poškození ledvin obecně. (19)

McCullogh a spolupracovníci popsali ve studii zahrnující 264 pacientů hospitalizační mortalitu nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje s významným rozdílem (7.1% vs. 1.1%; $p < 0,00001$). (20) Registr PCI vedený Mayo Clinic udává také zásadní rozdíly v hospitalizační mortalitě pacientů (22% vs. 1.4%; $p < 0,0001$). Rozdíl v mortalitě pacientů s rozvojem CI-AKI a bez něj navíc ve shodném registru přetrvává po 6 měsících, 1 roce a 5 letech. (21) Sadeghiho studie prokázala, že výskyt CI-AKI významně zvyšuje i jednoroční mortalitu (23.3% vs. 3.2%; $p < 0,0001$) u pacientů léčených primární PCI. (22)

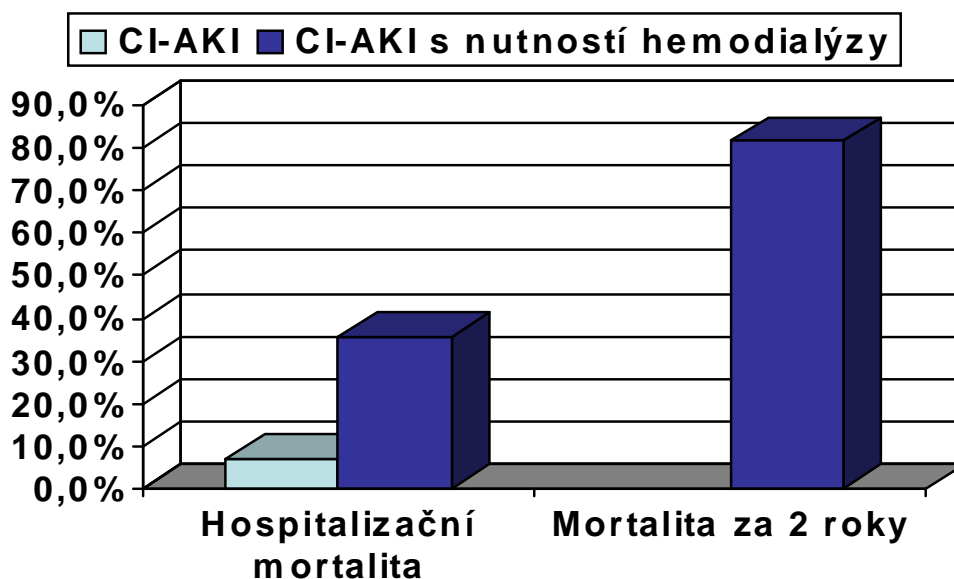
Velká retrospektivní studie s více než 16 000 nemocnými podstupujícími radiokontrastní vyšetření zaznamenala CI-AKI u 183 subjektů. Rozdíl v hospitalizační mortalitě v této studii zobrazuje obrázek 1. (23)



Obrázek 1: Hospitalizační mortalita v souboru 16 000 nemocných podstupujících perkutánní procedury s aplikací kontrastní látky

CI-AKI – kontrastem indukované akutní poškození ledvin, definováno jako vzestup SCr > 25%

Rozvoj CI-AKI s nutností hemodialýzy je vzácný a postihuje méně než 1 procento nemocných. Je ale doprovázen vysokou mortalitou dosahující desítek procent. (obrázek 2) (20)



Obrázek 2: Hospitalizační mortalita a dvouletá mortalita v souboru 1826 nemocných s CI-AKI v závislosti na nutnosti hemodialýzy.

CI-AKI – kontrastem indukované akutní poškození ledvin, definováno jako vzestup SCr > 25%. Pozn. – dvouletá mortalita u nemocných bez nutnosti hemodialýzy nebyla autory uvedena.

Rozvoj CI-AKI zvyšuje morbiditu. Kromě ledvinných komplikací je sdružen také s vyšším výskytem reinfarktu, emergentního bypassu, šoku, srdeční zástavy, plicní embolie, gastrointestinálního krvácení a lokálních vaskulárních komplikací. (21)

V neposlední řadě je vznik CI-AKI provázen významným prodloužením délky hospitalizace a zvýšením ceny hospitalizace a následné léčby. (22)

Principy prevence CI-AKI

Opatření vedoucí k prevenci CI-AKI budou podrobněji rozebrána v kapitole diskuse. Obecně je možno je rozdělit do čtyř skupin zahrnujících: 1) periprocedurální hydrataci, 2) užití hypo nebo izoosmolární kontrastní látky v minimálním nutném množství, 3) hemoelimační metody a 4) užití farmak.

Ad 1) Hydratace:

Je základním a nejjednodušším opatřením používaným v prevenci CI-AKI. Ačkoliv je všeobecně doporučována, neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie, která by její efekt porovnávala s placebem. (24) Taková studie by samozřejmě byla prakticky obtížně proveditelná a eticky velmi sporná. Výhoda parenterálního způsobu podání tekutin oproti perorálnímu byla dříve

prokázána pro fyziologický roztok a bikarbonát sodný. (25, 26, 27) Na rozdíl od hydratace intravenózními roztoky vede forsírovaná diuréza k vyššímu riziku CI-AKI. (28)

Ad 2) Hypoosmolární a izoosmolární kontrastní látky:

Hypoosmolární kontrastní látky (osmolarita 500 – 1000 mOsm/kg) mají méně nežádoucích renálních účinků než látky vysokoosmolární (osmolarita 1000 – 2000 mOsm/kg). Výsledky porovnávací kontrastní látky hypoosmolární a izoosmolární jsou rozporuplné. (10, 29, 30, 31) U nemocných s chronickým onemocněním ledvin je doporučeno omezit množství podané kontrastní látky při jednom výkonu na 100 ml. (13)

Ad 3) Hemoeliminační metody:

Hemodialyzační léčba provedená po invazivním výkonu vede k odstranění většiny podané kontrastní látky z oběhu. Protože její vliv na renální funkce může být negativní, zůstává její indikace vyhrazena pro nemocné s těžkým postižením renálních funkcí. (32,33) Periprocedurální hemofiltrace započatá na jednotce intenzivní péče u rizikových pacientů je pravděpodobně účinná v prevenci CI-AKI. (34)

Ad 4) Farmaka užívaná v prevenci CI-AKI:

Byla testována celá řada preparátů zahrnující kyselinu askorbovou, fenoldopam, kalciové blokátory, manitol, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, dopamin a statiny s doposud negativními výsledky. (10,24,35) N-acetylcystein byl doposud používán v prevenci CI-AKI díky svým antioxidačním vlastnostem a možnému vlivu na vazodilataci v ledvinách. (36) Ačkoliv řada studií skončila s negativním výsledkem, byl prokázán jeho efekt v rizikové populaci a také u pacientů léčených direktní PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi. (37)

Cíle disertační práce

Disertační práce měla stanoveny dva hlavní cíle:

1) provést intervenční studii zaměřenou na ověření účinnosti antagonisty adenosinu teofylinu v prevenci akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem (CI-AKI). Předchozí studie a metaanalýzy týkající se tohoto farmaka přinesly rozporuplné výsledky. (11,15) Naším úkolem bylo zkoumat účinnost teofylinu u pacientů s vysokým rizikem rozvoje CI-AKI. Na rozdíl od předchozích prací jsme kladli velký důraz na dvě základní opatření v prevenci CI-AKI považovaná za dříve prokázaná, tedy na důslednou parenterální hydrataci a péči o nízkou spotřebu kontrastní látky.

2) provést observační průřezovou studii zaměřenou na sledování CI-AKI u nemocných podstupujících v současné každodenní klinické praxi primární perkutánní koronární intervenci (p PCI) pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI). Tato podskupina nemocných nebyla zařazována do naší studie intervenční. Víme přitom, že je zatížena vysokým rizikem rozvoje CI-AKI bez ohledu na vstupní renální funkce. (12) Akutní infarkt myokardu s ST elevacemi představuje významný medicínský a společenský problém a Česká republika je unikátní systémem péče o nemocné s tímto onemocněním. Síť intervenčních pracovišť a organizace transportu nemocných záchrannou službou umožňuje provést primární PCI prakticky u všech nemocných se STEMI. Počet primárních PCI na milion obyvatel je v současné době v naší zemi pravděpodobně nejvyšší v Evropě. (38) Zároveň máme v České republice málo dat o renálních komplikacích této léčebné metody.

Soubor nemocných a statistická analýza

Intervenční studie

Byla provedena monocentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie. Tato probíhala na Kardiologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice v období od května 2005 do srpna 2007.

Úvod

Před zahájením klinické studie byly zváženy odborné, personální, organizační i právní aspekty projektu. Protokol studie, informace pro pacienty a informovaný souhlas byly schváleny Etickou komisí Pardubické krajské nemocnice a SÚKL Praha. Text dokumentů je přiložen.

Podmínky k realizaci projektu na pracovišti

Na Kardiologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice bylo v době zahájení studie ročně hospitalizováno více než 3000 pacientů podstupujících koronarografii nebo perkutánní koronární intervenci (PCI). Naše katetrizační laboratoř prováděla více než 1200 PCI za rok a katetrizující lékaři prováděli zhruba 250-300 PCI na operátora a rok. Vysoký objem výkonů je předpokladem dobrých výsledků intervencí a získání zkušeností s rizikovými skupinami pacientů, včetně pacientů ohrožených CI-AKI. Zkušenost operátorů umožňuje také používat minimální nutné množství kontrastní látky, což je základním předpokladem dobré péče o pacienty s postižením renálních funkcí. V naší instituci jsou jednoduše dostupné hemoelimační metody a trvalá nefrologická konsiliární služba. Krevní odběry prováděné v jedné certifikované laboratoři umožňují srovnatelnost výsledků.

Studijní tým

Pro účely studie byl proškolen sesterský tým, který měl na starosti přípravu studijní medikace a péči o pacienty. Speciálně proškolená sestra měla za úkol po randomizaci pacienta do jedné z větví, která proběhla jednoduše losem ze zapečetěných obálek, připravit a podat studijní infúzi. Zbytek týmu včetně dalších sester, ošetřujících a katetrizujících lékařů i zkoušejících a pacientů byl zaslepen. Celý sesterský tým dbal po celou dobu studie o důkladnou perorální hydrataci účastníků studie čajem nebo donesenými nápoji. Katetrizující lékaři používali minimální množství kontrastní látky, zapisovali s přesností na 1 ml její spotřebu při každém výkonu. Zkoušející lékaři poskytovali standardní lékařskou péči a dohlíželi nad dodržováním protokolu studie a vedením zdrojové dokumentace.

Sběr dat a péče o dokumentaci

Zdrojovou dokumentaci tvořil chorobopis každého zařazeného pacienta. Všechna studií sledovaná data byla průběžně přenesena do formuláře (CRF), který byl individuálně veden pro každého pacienta. Hlavní zkoušející dohlížel na soulad mezi daty v CRF a zdrojové dokumentaci. Při zpracování dat byla plně chráněna osobní data pacientů.

Protokol studie

Níže je uveden kompletní protokol studie v přesném znění schváleném SÚKL Praha dne 24.6.2004, Etickou komisí Krajské nemocnice Pardubice dne 30.1.2004 a Vědeckou radou Pardubické krajské nemocnice dne 7.1.2005.

6.1. Obecné informace

6.1.1. Název: Teofylin v prevenci kontrastem indukované nefropatie, randomizovaná studie

Protokol číslo 01, verze z 15.6.2004

6.1.2: Zadavatel: Krajská Nemocnice Pardubice, Kyjevská 44., 532 03 Pardubice

6.1.3. Osoba oprávněná podepsat protokol a dodatky jménem zadavatele: MUDr. Jan Matějka

6.1.4. dtto

6.1.5. dtto, adresa: Krajská Nemocnice Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, tel. 466014100

6.1.6. dtto

6.1.7. Laboratorní vyšetření provádí Oddělení Klinické Biochemie Krajské Nemocnice Pardubice, Kyjevská 44, 532 03, Pardubice

6.2. Základní informace:

6.2.1. Název hodnoceného léčiva: Aminophyllin (Syntophyllin)

6.2.2. viz souhrn

6.2.3. Možná rizika podání teofylinu: palpitace, tachyarytmie, nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, neklid, křeče, možné přínosy: možná prevence kontrastem indukované nefropatie prostřednictvím antagonismu adenosinu.

6.2.4. Preparát je podán u pacientů randomizovaných do aktivní léčebné skupiny. Je podáno 240 mg aminofylínu v 500 ml FR i.v. v infuzi trvající 60 minut, podání je jednorázové. Dle dostupné literatury tato dávka stačí k zablokování renálních adenosinových receptorů vedoucích k vazokonstrikci.

6.2.5. Studie bude prováděna v souladu s protokolem, správnou klinickou praxí a právními předpisy.

6.2.6. Studovaná populace: pacienti podstupující koronarografii a event. angioplastiku s postižením ledvin (zde definovaným jako vstupní hladina kreatininu 130 μ mol/l - 400 μ mol/l).

6.2.7. viz souhrn

6.3. Cíle a účel klinického hodnocení:

Cílem projektu je prokázat klinickou efektivitu podání teofylinu v prevenci výskytu kontrastem indukované nefropatie (CIN) u nemocných s poruchou funkce ledvin. Studie má ověřit hypotézu, dle které adekvátně prováděná a teofylinem facilitovaná preventivní opatření výrazně sníží incidenci CIN v každodenní klinické praxi pracoviště s vysokým objemem pacientů s koronární chorobou, indikovaných ke koronarografii nebo katéetrové koronární intervenci.

6.4. Plán klinického hodnocení:

6.4.1. Primárním endpointem je průkaz statisticky a klinicky významného snížení vzestupu plazmatického kreatininu za 24 a 48 hodin po koronarografii nebo koronární angioplastice v intervenované větvi (200 mg teofylinu preprocedurálně) oproti větvi placebové. Sekundárním endpointem je porovnání výskytu kontrastem indukované nefropatie podle zavedené definice (vzestup kreatininu od 44,2 μ mol/l) v obou větvích studie při důsledné hydrataci všech vyšetřovaných pacientů.

6.4.2. Efektivita navrženého postupu bude testována randomizovanou, jednoduše zaslepenou studií, ve které bude po adekvátní hydrataci všech nemocných porovnána hladina kreatininu (jako jednoduchého a všeobecně klinicky dostupného markeru renálních funkcí) v intervenované (po podání teofylinu) a placebové skupině. Do studie budou zařazeni pacienti se zvýšeným rizikem rozvoje CIN, tj. nemocní indikovaní ke koronarografii a event. katéetrové koronární intervenci s hladinou kreatininu vyšší než 130 μ mol/l.

6.4.3. Randomizace: pacienti jsou randomizováni jednoduše losem do dvou skupin na nemocné s podáním teofylinu a podáním placebo. Je zajištěno rovnoměrné zastoupení diabetiků v obou skupinách. Zaslepení: sestra aplikující lék není zaslepena, zbytek týmu včetně investigátorů je zaslepen.

6.4.4. Při splnění zařazovacích kritérií a absenci kritérií vylučovacích je pacient po sepsání informovaného souhlasu zařazen do studie a randomizován do jedné ze dvou větví. V aktivní léčné větvi je podána infúze 500 ml 0,9% FR s 240 mg aminophyllínu (Syntophyllin Hoechst Biotika) ve větvi placebové infúze 500 ml 0,9% FR. Infúze kape 60 minut a je podána minimálně 90 minut a maximálně 6 hodin před zahájením koronarografie. Za správnost podání infúze odpovídá speciálně vyškolená sestra obeznámená s protokolem studie. Během celé hospitalizace je kladen důraz na důslednou hydrataci (která patří sama o sobě k preventivním opatřením proti rozvoji kontrastem indukované nefropatie), prováděnou podle stanoveného protokolu. Při koronarografii je zaznamenáno přesné množství podané kontrastní látky (závislé na okolnostech výkonu). Použita bude kontrastní látka iodixanol Visipaque. Pacient je hospitalizován další dva kalendářní dny a je proveden laboratorní odběr za 24 a 48 hodin. Potom je pacient propuštěn do domácího ošetřování.

6.4.5. Očekávaná doba účasti subjektu v klinickém hodnocení je 3 dny. Studovaná látka je podána jednorázově.

6.4.6. Ukončení studie je provedeno při stažení informovaného souhlasu nebo dle individuálního rozhodnutí investigátora.

6.4.7. Postupy pro vykazování spotřeby léčiva – nejsou.

6.4.8. Randomizační kódy jsou uloženy u hlavního investigátora.

6.4.9. Za zdrojové údaje se považují údaje v chorobopisu pacienta obsahující také veškeré laboratorní údaje a výsledky provedených vyšetření.

6.5. Výběr a vyřazení subjektů hodnocení.

6.5.1. Mezi zařazovací kritéria patří: 1/ plánovaná koronarografie a event. PCI 2/ sérový kreatinin vyšší než 130 $\mu\text{mol/l}$ a nižší než 400 $\mu\text{mol/l}$.

6.5.2. Mezi vylučovací kritéria patří: 1/ těhotenství a kojení, 2/ kontraindikace teofylinu (anamnéza epilepsie, arytmie s oběhovou nestabilitou, alergie, tyreotoxikóza, těžké postižení jater), 3/ manifestní dehydratace, průjem nebo absence příjmu tekutin v posledních 12 hodinách.

6.5.3. Kritéria pro předčasné ukončení účasti subjektu v hodnocení nejsou fixně stanovena, závisí na diskreci investigátora. Problém je specifický v tom, že studovaná látka je podána pouze jednorázově a nemá popsané závažné nežádoucí účinky.

6.6. Léčba subjektů hodnocení

6.6.1. Při splnění zařazovacích kritérií a absenci kritérií vylučovacích je pacient po sepsání informovaného souhlasu zařazen do studie a randomizován do jedné ze dvou větví. V aktivní léčené větvi je podána infúze 500 ml 0,9% FR s 240 mg Syntophyllinu (Hoechst Biotika), ve větvi placebové infúze 500 ml 0,9% FR. Infúze kape 60 minut a je podána minimálně 90 minut před zahájením koronarografie a maximálně 6 hodin před zahájením koronarografie. Během celé hospitalizace je kladen důraz na důslednou hydrataci (která patří sama o sobě k preventivním opatřením proti rozvoji kontrastem indukované nefropatie), prováděnou podle stanoveného protokolu (infúze FR 500 ml kontinuálně rychlostí dle vzorce $\text{hmotnost pacienta (kg)} / 2 = \text{rychlost infúze v ml/hod}$).

6.6.2. Další medikace zcela závisí na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, neexistuje protokolem zakázaná konkomitantní medikace

6.6.3 Kompliance – podání infúze je samozřejmě kontrolováno sestrou

6.7. Hodnocení účinnosti

6.7.1. Hlavním sledovaným parametrem účinnosti je statisticky významný rozdíl v dynamice změn hladiny sérového kreatininu při odběrech před vyšetřením a 24 a 48 hodin po vyšetření v obou skupinách. Jako statistická metoda bude pravděpodobně použit Wilcoxonův test. Dalším parametrem je snížení výskytu kontrastem indukované nefropatie dle zavedené definice (vzestup kreatininu o 44,2 $\mu\text{mol/l}$) ve skupině s teofylinem oproti skupině placebové, ke statistickému hodnocení bude použit chí kvadrát test.

6.7.2. Parametry účinnosti budou vyhodnoceny po zařazení 50 pacientů. To je plánováno během cca 2,5 roku. Statistické metody jsou uvedeny výše.

6.8. Hodnocení bezpečnosti

6.8.1. Veškeré nežádoucí příhody at už v souvislosti nebo bez souvislosti s podanou látkou jsou zaznamenávány ve zdrojové dokumentaci a CRF pacienta.

6.8.2. Jelikož se jedná o monocentrickou studii je okamžitě uvědoměn hlavní investigátor a jeho spolupracovníci. O průběhu studie bude periodicky informována i etická komise naší nemocnice.

6.8.3. Všechny nežádoucí příhody a interkurentní choroby budou zjištěny za hospitalizace, po jejíž dobu bude pacient také zařazen ve studii. Není plánována žádná následná kontrola daná protokolem.

6.8.4. Následné sledování není plánováno

6.9. Statistika

6.9.1. K hodnocení rozdílu zvýšení kreatininu v obou skupinách studie bude použit Wilcoxonův test. K hodnocení dichotomických parametrů (výskyt CIN) bude použit chí kvadrát test.

6.9.2. Je plánováno zařazení 50 pacientů, přičemž dle možností pracoviště je možno tento počet zvýšit. Toto množství pacientů by při předpokládané incidenci CIN kolem 30% mělo vést ke statisticky a klinicky významnému rozdílu ve vzestupu kreatininu v obou skupinách

6.9.3. Plánovaná hladina významnosti $p=0,05$.

6.9.4. Klinické sledování bude ukončeno po randomizaci plánovaného množství pacientů nebo za 2,5 roku.

6.9.5. Pacienti s chybějícími a nesprávnými daty budou vyřazeni ze statistického hodnocení.

6.9.6. Všechny odchylky od původního statistického plánu budou popsány a zdůvodněny v závěrečné zprávě o klinickém hodnocení.

6.9.7. Do analýzy budou zahrnuty všechny hodnotitelné subjekty.

6.10. Naše zdravotnické zařízení zajistí přístup ke zdrojovým údajům etické komisi a kontrolním úřadům.

6.11. Kontrola zajištění jakosti: v rámci pracoviště vzhledem k faktu, že se jedná o monocentrickou studii.

6.12. Etické otázky:

Studie byla schválena etickou komisí naší nemocnice, při jejím provádění budou důsledně uplatňovány zásady dobré klinické praxe.

6.13. Zacházení s údaji a uchovávání záznamů:

Zdrojová dokumentace bude archivována v rámci našeho zdravotnického zařízení, údaje ze studie u hlavního investigátora za dodržení principu ochrany osobních dat.

6.14. Financování studie je plánováno z grantu IGA MZ ČR. Pojištění pacientů v případě poškození zdraví v souvislosti s účastí ve studii je kryto dodatkem k pojistné smlouvě mezi ČSOB Pojišťovnou a.s. a Pardubickým krajem (nemocnice je příspěvkovou organizací Pardubického kraje).

6.15. Publikační činnost bude naplánována po vyhodnocení dat.

Informovaný souhlas pacienta

Níže je uveden informovaný souhlas pro pacienty ve znění schváleném SÚKL Praha dne 24.6.2004 a Etickou komisí Pardubické krajské nemocnice dne 30.1.2004 ve znění pozdějšího dodatku.

Účinnost teofylinu v prevenci kontrastem indukované nefropatie po koronarografii

Informace pro pacienta a informovaný souhlas

Vážená paní, vážený pane

Byl/a jste přijat/a k hospitalizaci na Kardiologické oddělení naší nemocnice k provedení koronarografie a eventuálního léčebného výkonu na věnčitých tepnách - perkutánní koronární intervence (PCI).

Vzhledem k tomu, že podle dostupných údajů nejsou Vaše ledvinné funkce zcela normální a podání kontrastní látky při koronarografickém vyšetření představuje pro ledviny určitou zátěž, dovoluujeme si Vám nabídnout účast ve studii: „Účinnost teofylinu v prevenci kontrastem indukované nefropatie po koronarografii“.

V navrhované studii je v rámci výzkumné činnosti ověřován předpoklad, že podání teofylinu před koronarografickým vyšetřením snižuje výskyt poruch ledvinných funkcí v souvislosti s tímto výkonem. V průběhu celé studie je kladen důraz na dobré zavodnění organismu (prvních 24 hodin formou nitrožilního podání tekutin), o kterém je známo, že poškození ledvin brání. Navíc je na základě náhodného výběru polovině pacientů podán lék teofylin, kde lze sice příznivý účinek očekávat, ale dosud nebyl dostatečně prokázán. Druhá polovina pacientů tento lék nedostává (není jisté, že teofylin preventivní účinek skutečně má). V rámci studie jsou provedeny 3 krevní odběry – vstupní před koronarografií a následně další za 24 a 48 hodin po výkonu. Je zjištěn dostatečný příjem tekutin a kontrolován jejich výdej během prvních 24 hodin. Všechny ostatní léčebné a diagnostické úkony jsou prováděny standardním postupem.

Pacient zařazený do studie je zavázán dodržovat její protokol, jinak z účasti ve studii nevyplývají další požadavky.

Mezi rizika a nepříjemnosti vyplývající z účasti ve studii patří provedení 3 krevních odběrů ze žíly, prodloužení pobytu v nemocnici o jeden kalendářní den a možné nežádoucí účinky podání teofylinu. Teofylin je registrovaný preparát běžně používaný v léčbě onemocnění dýchacího ústrojí. Mezi možné nežádoucí účinky patří pocit bušení na srdci, pocit na zvracení a bolesti hlavy. U nemocných s chorobami dýchacích cest (kde je teofylin podáván běžně) však závažnější nežádoucí účinky popisovány nejsou. Nejsou popisována rizika pro plod a kojené dítě, nicméně těhotenství a kojení jsou vylučovacím kritériem zařazení do studie.

Mezi přínosy Vaší účasti ve studii patří zvýšená péče o zavodnění organismu a častější kontroly funkce ledvin. Opakované krevní odběry umožňují okamžitou léčebnou odpověď v případě, že by ke zhoršení ledvinných funkcí došlo. Ve skupině pacientů, kde bude podán teofylin, nelze kromě toho vyloučit příznivý preventivní účinek podávaného léku. Je nutno zmínit, že k navrženému postupu neexistuje dle současného stavu poznání alternativní léčba.

V případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s Vaší účastí v klinickém hodnocení Vám náleží odškodnění kryté dodatkem k pojistné smlouvě mezi ČSOB Pojišťovnou a.s. a Pardubickým krajem. (nemocnice je příspěvkovou organizací Pardubického kraje)

Za účast ve studii Vám nenáleží žádná odměna.

Účast ve studii nepředpokládá žádné finanční výdaje z Vaší strany.

Účast ve studii je dobrovolná a kdykoliv ji můžete odmítnout nebo z ní odstoupit bez jakékoliv újmy na dalším diagnostickém nebo léčebném postupu.

Vaši ošetřující lékaři, členové etické komise naší nemocnice a představitelé ústavu budou mít možnost nahlédnout do klinické dokumentace tak, aby byl všestranně zajištěn správný postup při získávání klinických údajů a jejich hodnocení, aniž by došlo k porušení důvěrnosti informací o Vašem zdravotním stavu. Podepsáním informovaného souhlasu vyjadřujete s tímto postupem svůj souhlas.

Záznamy umožňující Vaši identifikaci budou uchovány jako důvěrné a nebudou veřejně zpřístupněny. Budou-li výsledky klinického hodnocení publikovány, Vaše totožnost nebude zveřejněna.

Pokud by se kdykoliv v průběhu studie vyskytla informace, která by mohla mít význam pro Vaše setrvání ve studii, budete okamžitě informován/a.

Veškeré další informace týkající se studie a Vašich práv Vám zodpoví hlavní zkoušející MUDr. Jan Matějka. Jeho můžete také kontaktovat v případě eventuální jakékoliv újmy na zdraví související s vyšetřovacím a léčebným postupem studie.

Účast ve studii může být ukončena, odmítnete-li s postupem souhlasit nebo bude-li studie ukončena v souladu s protokolem.

Předpokládaná doba účasti ve studii je 3 kalendářní dny.

Do celé studie je plánováno zařazení 50 pacientů.

Po přečtení informace pro pacienta souhlasím se zařazením do studie „Účinnost teofylinu v prevenci kontrastem indukované nefropatie po koronarografii“ .

.....
pacient	datum	podpis
.....
zkoušející lékař	datum	podpis

Účastníci studie

K zařazení do studie byli zvažováni pacienti podstupující koronarografii a/nebo perkutánní koronární intervenci (PCI) s hladinou sérového kreatininu (SCr) v rozmezí 130-400 $\mu\text{mol/l}$ v dokumentaci a nemocní s anamnézou chronického onemocnění ledvin. Vyloučení byli pacienti mladší 18 let, dlouhodobě dialyzovaní, těhotné a kojící ženy, epileptici, pacienti s tyreotoxikózou, s arytmiemi s oběhovou nestabilitou, těžkou jaterní lézí, alergií na teofylin a klinickými známkami dehydratace nebo nemožností přijímat perorálně tekutiny.

Průběh studie

První den byly pacientům po podepsání informovaného souhlasu provedeny krevní odběry včetně sérové hladiny kreatininu (SCr). Nemocní byli v průběhu celé studie povzbuzováni k neomezenému perorálnímu příjmu tekutin. SCr byl opakovaně stanoven druhý den a při splnění vstupních kritérií byli pacienti zařazeni do sledování. Účastníci byli jednoduše randomizováni v poměru 1:1 do placebové nebo teofylinové skupiny pomocí zalepených obálek. Bylo zajištěno rovnoměrné zastoupení diabetiků v obou skupinách. Randomizace a podání studijní medikace byly provedeny speciálně proškolenou studijní sestrou, pacient, ošetřující lékař, intervenční kardiolog a další zkoušející byli zaslepeni.

V placebové větvi bylo podáno 500 ml izotonického fyziologického roztoku v hodinové infúzi, v teofylinové větvi bylo podáno 205,7 mg teofylinu (Syntophyllin ®, Hoechst-Biotika) v 500 ml izotonického fyziologického roztoku v hodinové infúzi. Infúze byla podána studijní sestrou minimálně 90 minut před počátkem invazivního zákroku. Ihned po ukončení koronarografie a/nebo PCI pokračovala parenterální hydratace kontinuální infúzí fyziologického roztoku podávanou rychlostí

0,5 ml/hod/kg tělesné hmotnosti, infúze byla zastavena po 24 hodinách; tedy třetí den sledování. Invazivní procedury byly provedeny v katetrizační laboratoři s vysokým objemem PCI. Při vyšetření byla použita izosmolární kontrastní látka iodixanol (Visipaque®, GE Healthcare). Katetrizující lékaři se snažili vyhnout provádění ventrikulografie a omezit počet angiografických projekcí a nástřiků kontrastní látky na nezbytné minimum. SCr byl stanoven také třetí a čtvrtý den. Čtvrtý den byl poslední vizitou v rámci studie. Laboratorní odběry byly prováděny v jedné certifikované laboratoři naší nemocnice.

Definice sledovaných parametrů

Primární výsledný ukazatel: sérová hladina kreatininu (SCr) 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI ve 4. den sledování, její absolutní a relativní změna oproti vstupnímu odběru před koronarografií a/nebo PCI ve 2. den sledování.

Sekundární výsledný ukazatel: výskyt akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem za 48 hodin po invazivním výkonu, tedy čtvrtý den sledování.

CI-AKI bylo definována jako:

- 1) vzestup SCr $\geq 0,5$ mg/dl (44,2 $\mu\text{mol/l}$) absolutně nebo vzestup SCr $\geq 25\%$ relativně mezi počátkem a ukončením studie (definice CIN consensus panel) (13)
- 2) vzestup SCr $> 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$) nebo vzestup SCr $> 50\%$ nebo oligurie (diuréza $< 0,5$ ml/hod/ kg tělesné hmotnosti po dobu > 6 hodin) (definice AKIN) (39)

Odhad glomerulární filtrace (eGFR) byl proveden podle MDRD vzorce:

$$\text{eGFR (ml min}^{-1}\text{(1.73 m}^2\text{)}^{-1}\text{)} = 186 \times (\text{S-Cr})^{-1.154} \times (\text{věk})^{-0.203} \times (0.742 \text{ u žen}) \times (1.210 \text{ u Afroameričanů})$$

(40)

Cigarroa kvocient je vypočítán podle následujícího vzorce (41):

$$\text{CQ} = (\text{KL} * \text{SCr}) / \text{m} \quad , \text{ přičemž}$$

CQ = Cigarroa kvocient

KL = množství podané kontrastní látky v mililitrech

SCr = sérová koncentrace kreatininu v mg/dl; pro převod na mg/dl je nutno údaj v $\mu\text{mol/l}$ dělit 88,4

m = hmotnost pacienta v kg

Zvýšení CQ nad 5 je provázeno zvýšeným rizikem CI-AKI.

Maximální povolená dávka kontrastu - anglicky maximum allowable contrast dose (MACD). MACD je vypočítána jako 5ml x tělesná hmotnost (kg)/ SCr (mg/dl). Její překročení je provázeno zvýšeným rizikem CI-AKI (42)

Průřezová studie:

Byla provedena retrospektivní analýza zdravotních záznamů všech nemocných, kteří na našem pracovišti podstoupili primární PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) v období od 1.1.2010 do 31.12.2010. Jako primární byla definována PCI provedená pro akutní STEMI bez předchozí trombolytické léčby provedená do 12 hodin, případně do 48 hodin u nemocných v kardiogenním šoku. (97)

Údaje o hospitalizační mortalitě byly ověřeny pomocí dat dostupných v Národním registru kardiovaskulárních intervencí. Národní registr kardiovaskulárních intervencí je centrálně propojen s registrem úmrtí, přičemž data jsou periodicky obnovována.

Laboratorní údaje včetně hodnot sérového kreatininu byly zjištěny z laboratorní databáze naší nemocnice. U nemocných přeložených časně po výkonu do spádových nemocnic byly kontrolní hodnoty SCr zjištěny korespondenční formou od ošetřujících internistů a kardiologů při zajištění ochrany osobních dat. Množství použité kontrastní látky bylo zjištěno z protokolů o katetrizaci s přesností na 50 ml (podle počtu spotřebovaných balení kontrastní látky).

Odhadnutá glomerulární filtrace (eGFR) byla vypočtena podle metodiky MDRD. CIN risk score a maximální povolená dávka kontrastní látky byly vypočteny dle originálních prací. (5,40, 42)

Statistická analýza:

Spojité data jsou vyjádřena jako průměr \pm směrodatná odchylka (body mass index, věk, sérový kreatinin, odhadnutá glomerulární filtrace, enddiastolický tlak v levé komoře srdeční, množství kontrastní látky, příjem a výdej tekutin), medián (věk) nebo kvartilové rozpětí (věk, odhadnutá glomerulární filtrace). Dichotomická data jsou vyjádřena jako absolutní hodnoty a/nebo procenta.

Při stanovení velikosti souboru intervenční studie jsme v souladu s výsledky předchozích publikovaných studií předpokládali vstupní sérovou hladinu kreatininu (SCr) 177 $\mu\text{mol/l}$ v obou léčebných větvích, rozdíl SCr mezi placebovou a teofylinovou skupinou 35 $\mu\text{mol/l}$ při ukončení studie

a standardní odchylku 35 $\mu\text{mol/l}$. (11,15) Zařazení 25 subjektů do každé větve by umožnilo při 5% oboustranné hladině významnosti dosažení 80% síly testu.

K porovnání kontinuálních dat (po ověření jejich normality) byl použit Studentův test. V případě posouzení změny SCr v rámci obou léčebných větví intervenční studie byl použit Studentův párový t test, při porovnání SCr při vstupu do studie a jejím ukončení mezi léčebnými větvemi Studentův nepárový t test.

K porovnání dichotomických dat byl použit Fischerův přesný test.

Výsledky

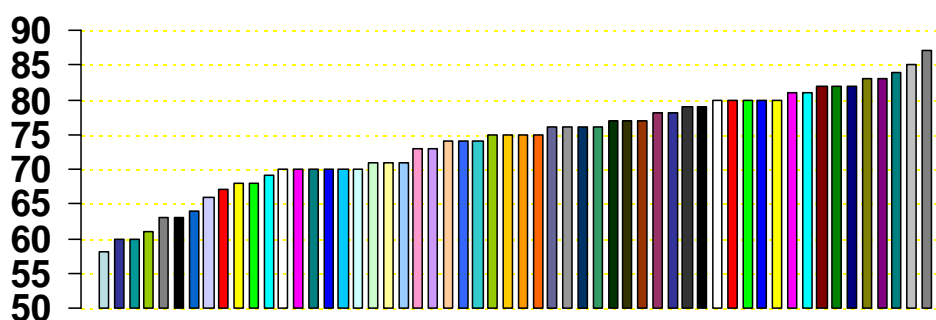
Intervenční studie

Demografická data a rizikové faktory CI-AKI souboru

Z celkového počtu 137 zvažovaných bylo nakonec do analýzy zařazeno 56 subjektů. 51 subjektů nesplnilo zařazovací a vylučovací kritéria. (9 subjektů mělo anamnestický údaj o tyreotoxikóze, 7 mělo zjevné klinické známky dehydratace, 35 mělo v dokumentaci SCr vyšší než 130 $\mu\text{mol/l}$, ale laboratorní rozbor provedený na našem pracovišti při příjmu k hospitalizaci tento nález nepotvrdil) a 28 subjektů odmítlo podepsat informovaný souhlas s účastí ve studii. Podrobněji průběh náboru do studie dokumentuje obrázek 4. Všichni randomizovaní pacienti byli léčeni v souladu s dobrou klinickou praxí, se současnými doporučenými postupy a protokolem studie. 56 subjektů dokončilo protokolem určená vyšetření a kontroly včetně užití kompletní studijní medikace.

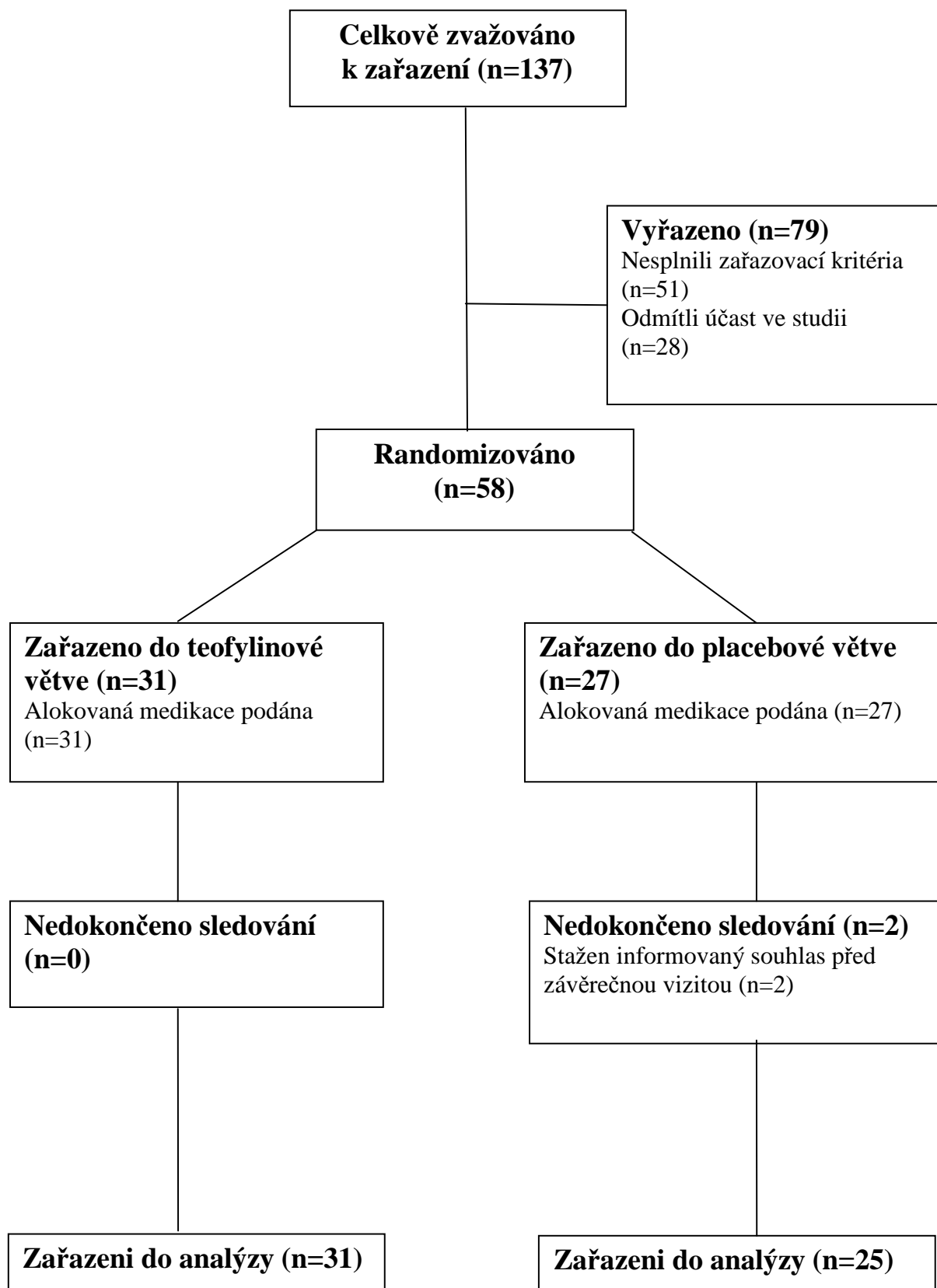
Při hodnocení rizikového profilu našeho výběru z hlediska CI-AKI je nutno vycházet z jeho známých rizikových faktorů. Zařazení byli starší pacienti s mediánem 75 let v obou skupinách. Přibližně tři čtvrtiny pacientů byly starší 70 let a čtvrtina starší 77 let. Pouze 7 účastníků bylo mladších 65 let. Věk 65 let je přitom nejčastěji přijímaná hranice vyššího věku. (43) Obrázek 3 zobrazuje věkové složení účastníků studie.

Věk účastníků studie



Obrázek 3: Věkové složení účastníků studie.

Jednotlivé sloupce reprezentují věk účastníků v letech.



Obrázek 4: Přehled zařazování nemocných do studie

Placebová a teofylinová skupina byly srovnatelné z pohledu rizikových faktorů CI-AKI a demografických dat: ženské pohlaví (36% vs. 42%; $p=0.65$), body mass index ($29 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ vs. $29 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$; $p=0.87$), přítomnost diabetu mellitu (80% vs. 71%; $p=0.44$), vstupní sérová hladina kreatininu ($182 \pm 52 \text{ } \mu\text{mol/l}$ vs. $179 \pm 40 \text{ } \mu\text{mol/l}$; $p=0.62$), odhadnutá glomerulární filtrace ($33 \pm 10 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ vs. $33 \pm 10 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; $p=0.87$), enddiastolický tlak v levé komoře srdeční (17 ± 11 vs. $15 \pm 8 \text{ mmHg}$; $p=0.43$), přítomnost systolické dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí pod 40% (24% vs. 26%; $p=0.88$), současná léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (36% vs. 42%; $p=0.65$), perkutánní koronární intervence (48% vs. 32%; $p=0.23$) a množství podané kontrastní látky ($94 \pm 35 \text{ ml}$ vs. $95 \pm 38 \text{ ml}$; $p=0.89$). Je užitečné upřesnit rozložení odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) ve studovaném souboru. Přibližně tři čtvrtiny pacientů měly eGFR nižší než $40 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ a zhruba pětina nižší než $20 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$.

Vstupní data pacientů jsou shrnuta v tabulce číslo 6. Všechny invazivní procedury byly provedeny elektivně nebo časně (do 72 hodin od přijetí do nemocnice pro akutní koronární syndrom bez ST elevací). Nebyl zařazen žádný nemocný podstupující urgentní invazivní zákrok.

Tabulka 5 shrnující jednotlivé třídy pravděpodobnosti rozvoje CIN (CI-AKI), CIN risk score dle Mehranové a jejich zastoupení v našem souboru demonstruje vysoké riziko studovaného výběru. 88% nemocných mělo zvýšené, vysoké nebo velmi vysoké riziko podle CIN risk score. (5, 13)

Tabulka 5. Zastoupení jednotlivých tříd CIN risk score v intervenční studii.

Riziko CIN	Nízké	Zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké
Předpokládaná incidence CIN (%)	7.5	14	26.1	57.3
Zastoupení v našem souboru – počet pacientů (%)	7 (12)	25 (45)	20 (36)	4 (7)

CIN – kontrastem indukovaná nefropatie (ponechána původní terminologie)

Tabulka 6. Vstupní charakteristiky souboru a rizikové faktory CI-AKI.

	Kontrolní skupina (n= 25)	Teofylinová skupina (n= 31)	p
Věk – roky Kvartilové rozpětí	75 † 71 – 77	75 † 69 – 80	
Ženské pohlaví - počet (%)	9 (36)	13 (42)	0.65‡
Diabetes mellitus - počet (%)	20 (80)	22 (71)	0.44†
Body mass index (kg/m²)	29 ± 3.3	29 ± 3.9	0.87 †
Sérový kreatinin (μmol/l)	182 ± 52	179 ± 40	0.62†
eGFR (ml min⁻¹(1.73 m²)⁻¹) Kvartilové rozpětí	33 ±10 26 – 41	33 ± 10 24 – 40	0.87†
LVEDP (mmHg)	18 ± 11	15 ± 8	0.43†
EFLK < 40% - počet (%)	6 (24)	8 (26)	0.88‡
ACEI - počet (%)	9 (36)	13 (42)	0.65‡
PCI - počet (%)	12 (48)	10 (32)	0.23‡
Množství kontrastní látky (ml)	94 ± 35	95 ± 38	0.89†

Kontinuální parametry jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka.

Procenta jsou uvedena v závorkách.

eGFR = odhadnutá glomerulární filtrace podle vzorce MDRD, LVEDP = end-diastolický tlak v levé komoře srdeční, EFLK = ejekční frakce levé komory srdeční, ACEI = inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, PCI = perkutánní koronární intervence.

† Studentův nepárový *t* test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

‡ Fisherův přesný test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

† Medián.

Primární výsledný ukazatel

Při vstupu do studie nebyl zaznamenán významný rozdíl v sérové koncentraci kreatininu mezi placebovou a teofylinovou skupinou (182 ± 52 vs. 179 ± 40 ; $p=0,62$), jak již bylo dříve uvedeno. Sérová koncentrace kreatininu se nelišila ani při ukončení studie 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI (182 ± 60 vs. 186 ± 47 ; $p=0,79$). Tabulka 7 zobrazuje SCr vstupní, před invazivním zákrokem v 2. den sledování a dále kontrolní SCr odebíranou 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI ve 4. den sledování. Obrázek 5 zobrazuje SCr v průběhu celého sledování od skrínungu po ukončení studie.

Tabulka 7. Sérová koncentrace kreatininu při vstupu do studie a při jejím ukončení.

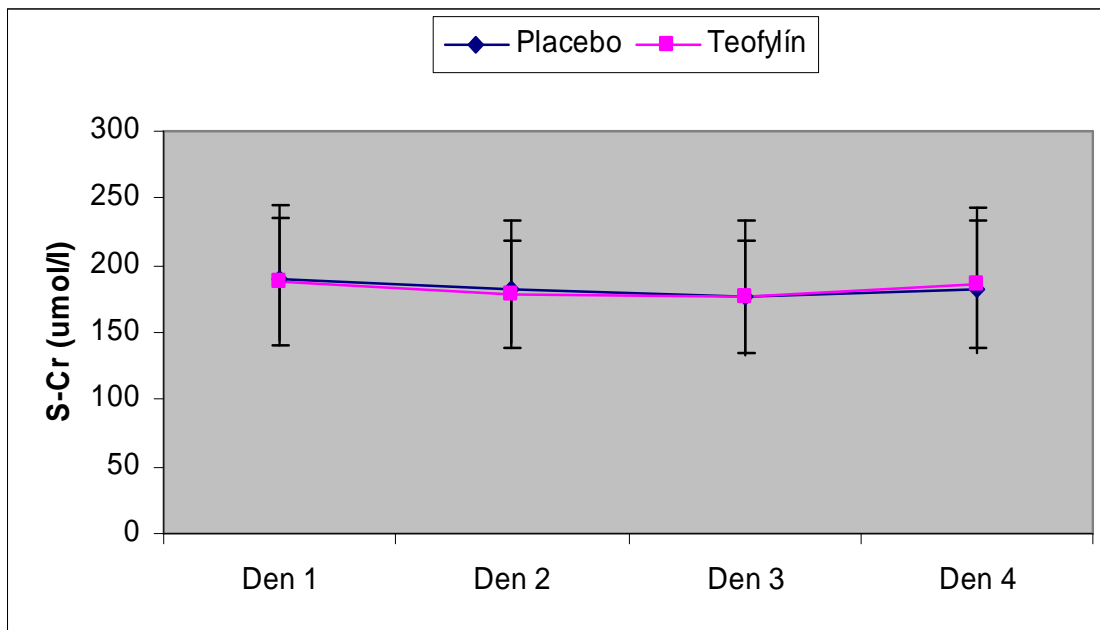
Sérová hladina kreatininu	Kontrolní skupina (n= 25)	Teofylinová skupina (n= 31)	p
Vstupní, den 2 (μmol/l)	182 ± 52	179 ± 40	0.62†
Ukončení studie, den 4 (μmol/l)	182 ± 60	186 ± 47	0.79†
p	0.99‡	0.52‡‡	

† Studentův nepárový *t* test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

‡ K porovnání v rámci kontrolní studie použit Studentův párový *t* test.

‡‡ K porovnání v rámci teofylinové skupiny použit Studentův párový *t* test.

Obrázek 5: Sérový kreatinin od vstupu do ukončení studie.



SCr = sérový kreatinin

Placebo - průměrná hladina v placebové větvi \pm směrodatná odchylka

Teofylin - průměrná hladina v teofylinové větvi \pm směrodatná odchylka

Kromě hodnoty SCr při vstupu do studie a jejím ukončení je důležitá absolutní a relativní změna SCr mezi těmito časovými body, tedy rozdíl mezi referenční a kontrolní sérovou hladinou kreatininu. (tabulka 8) Tento parametr se mezi placebovou a teofylinovou léčebnou větví podobně jako absolutní hodnota SCr také statisticky významně neliší. Obrázky 6-9 ukazují absolutní a relativní změnu sérového kreatininu u jednotlivých účastníků sledování. Jsou uspořádány vzestupně od hodnot negativních či nejmenších po hodnoty nejvyšší.

V primárním sledovaném ukazateli se aktivní a kontrolní skupina nelišila a v našem souboru nebyla potvrzena hypotéza o preventivním efektu teofylinu.

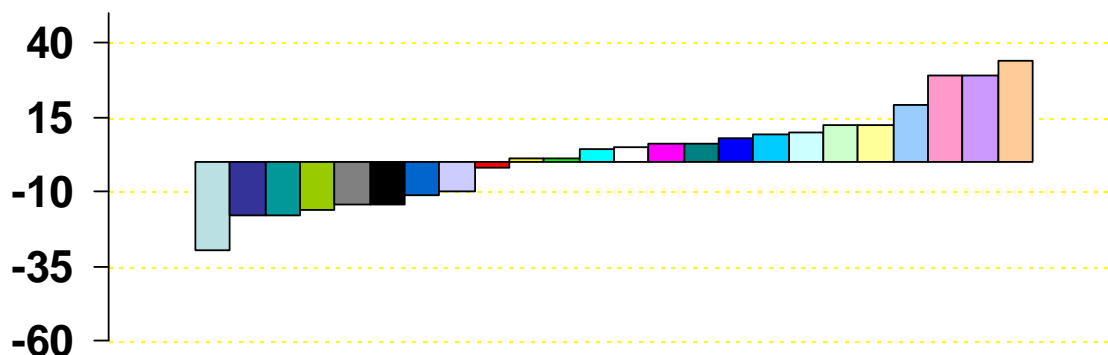
Tabulka 8. Změna sérové hladiny kreatininu mezi vstupem do studie a jejím ukončením.

	Kontrolní skupina (n= 25)	Teofylinová skupina (n= 31)	p
Změna kreatininu (μmol/l)	0,04 ± 19,5	7,13 ± 26,8	0,267†

Změna kreatininu – definována jako absolutní rozdíl mezi kontrolní hodnotou SCr v den 4 (48 hodin po aplikaci kontrastní látky) a vstupní hodnotou SCr v den 2

† Studentův nepárový *t* test byl použit k porovnání teofylinové a kontrolní větve.

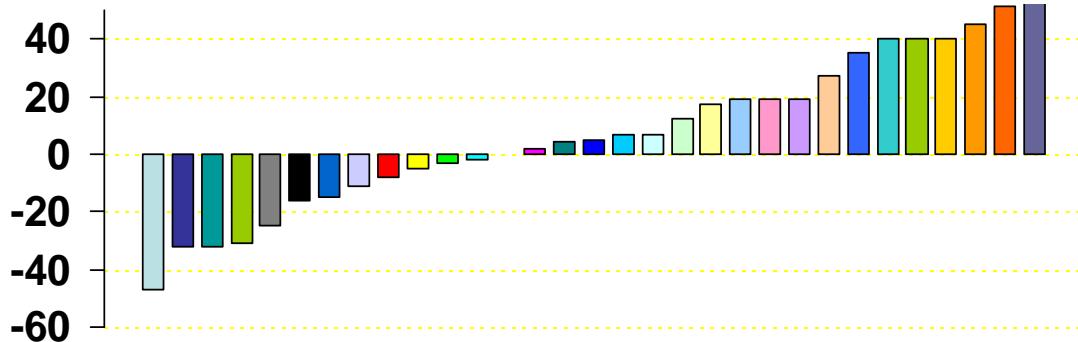
Změny kreatininu v placebové větvi (μmol/l)



Obrázek 6: Změny kreatininu v placebové větvi intervenční studie.

Jednotlivé sloupce reprezentují změnu kreatininu u jednotlivých účastníků studie. Změna kreatininu je definována jako absolutní rozdíl mezi kontrolní hodnotou SCr v den 4 (48 hodin po aplikaci kontrastní látky) a vstupní hodnotou SCr v den 2. Je zobrazena vzestupně od negativních do pozitivních hodnot.

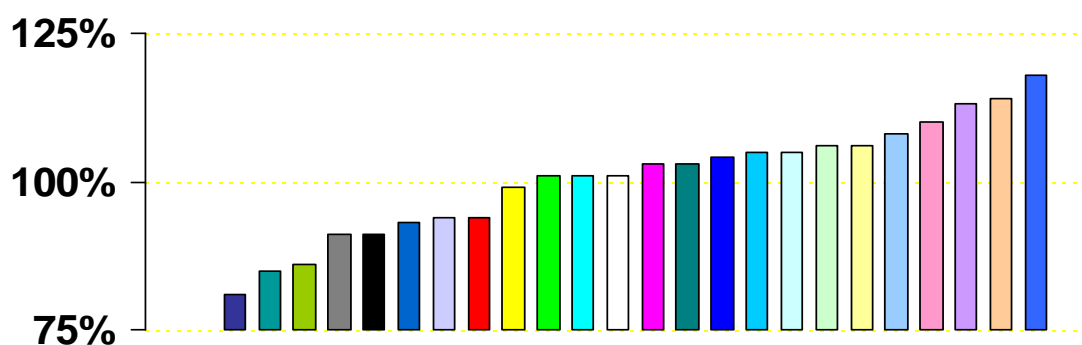
Změny kreatininu v teofylinové větvi ($\mu\text{mol/l}$)



Obrázek 7: Změny kreatininu v teofylinové větvi.

Jednotlivé sloupce reprezentují změnu kreatininu u jednotlivých účastníků studie. Změna kreatininu je definována jako absolutní rozdíl mezi kontrolní hodnotou SCr v den 4 (48 hodin po aplikaci kontrastní látky) a vstupní hodnotou SCr v den 2. Je zobrazena vzestupně od negativních do pozitivních hodnot.

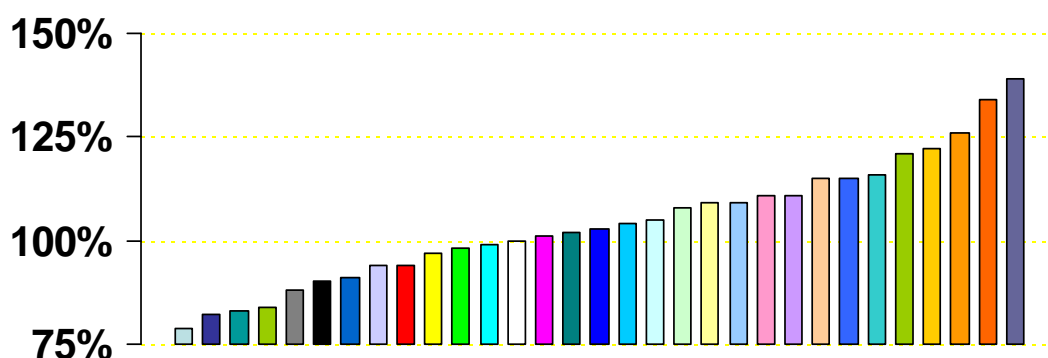
Relativní změny kreatininu v placebové větvi



Obrázek 8: Relativní změny kreatininu v placebové větvi intervenční studie.

Jednotlivé sloupce reprezentují relativní změnu kreatininu u jednotlivých účastníků studie. Změna kreatininu je definována jako procentuální podíl kontrolní hodnoty SCr v den 4 (48 hodin po aplikaci kontrastní látky) a vstupní hodnoty SCr v den 2. Jsou uspořádány vzestupně.

Relativní změny kreatininu v teofylinové větvi



Obrázek 9: Relativní změny kreatininu v teofylinové větvi intervenční studie.

Jednotlivé sloupce reprezentují relativní změnu kreatininu u jednotlivých účastníků studie. Změna kreatininu je definována jako procentuální podíl kontrolní hodnoty SCr v den 4 (48 hodin po aplikaci kontrastní látky) a vstupní hodnoty SCr v den 2. Jsou uspořádány vzestupně.

Sekundární výsledný ukazatel

Sekundárním výsledným ukazatelem byl výskyt akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem (CI-AKI). Při plánování studie byla zvolena v té době a doposud nejužívanější definice vzniklá dohodou CIN consensus working panel; vzestup SCr > 0,5 mg/dl (44,2 μ mol/l) absolutně a/nebo o 25% relativně za 48 hodin po podání kontrastní látky. (13) CI-AKI byla zaznamenána u **3 (5,4%)** subjektů. Ačkoliv byli všichni v teofylinové větvi, rozdíl ve výskytu v obou větvích nedosáhl statistické významnosti – 0 (0%) vs. 3 (9.7%); $p=0,11$.

Diagnostická kritéria CI-AKI nejsou doposud jednoznačně ustálena, proto níže uvádíme výskyt sekundárního výsledného ukazatele při použití nejčastěji používaných diagnostických kritérií včetně definice CIN consensus working panel (námi zvolené k určení výskytu sekundárního výsledného ukazatele) a nové definice AKIN. (39) (tabulka 9)

Tabulka 9. Incidence CI-AKI v intervenční studii při použití různých definic. Kontrolní odběr SCr proveden 48 hodin po aplikaci kontrastní látky.

Definice CI-AKI	Placebo (n= 25)	Teofylin (n=31)	p
Vzestup SCr > 1 mg/dl (88,4 µmol/l)	0	0	1,00
Vzestup SCr > 0,5 mg/dl (44,2 µmol/l)	0	3 (9,7%)	0,245
Acute kidney injury network (AKIN)	3 (12%)	8 (25,8%)	0,312
Vzestup SCr > 50%	0	0	1,00
Vzestup SCr > 25%	0	3 (9,7%)	0,245
CIN consensus working panel §	0	3 (9,7%)	0,245

CI-AKI – kontrastem indukované akutní poškození ledvin, **SCr** – sérový kreatinin, **Definice AKIN** - vzestup SCr > 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) nebo vzestup SCr > 50% nebo oligurie (diuréza < 0,5 ml/hod/kg tělesné hmotnosti po dobu > 6 hodin), **Definice CIN consensus working panel** - vzestup SCr > 0,5 mg/dl (44,2 µmol/l) a/nebo vzestup SCr > 25%, § - definice námi použitá pro konečnou analýzu

Tabulka 10 demonstruje klinický průběh u subjektů s rozvojem CI-AKI dle kritérií CIN konsensus panel.

Tabulka 10. Subjekty s rozvojem CI-AKI dle kritérií CIN consensus panel.

Subjekt	Pohlaví	Věk	Diabetes	Výkon	Množství KL (ml)	Léčebná větev	Vstupní SCr (µmol/l)	Kontrolní SCr (µmol/l)
1	M	75	+	KG + PCI	80	Teofylin	174	219
2	M	80	+	KG + PCI	145	Teofylin	150	209
3	Ž	67	-	KG	80	Teofylin	152	203

M - mužské, Ž - ženské, KG – koronarografie, PCI – perkutánní koronární intervence, NSTEMI – akutní infarkt myokardu bez ST elevací

Subjekt 1 byl přijat pro NSTEMI, provedena PCI první diagonální větve, srdeční selhání po výkonu si vyžádalo podání intravenózních kličkových diuretik, další průběh hospitalizace byl nekomplikovaný.

Subjekt 2 byl přijat pro NSTEMI, provedena PCI první marginální větve, další průběh hospitalizace byl nekomplikovaný.

Subjekt 3 byl přijat pro těžkou stabilní anginu pectoris a na základě koronarografického vyšetření navržen k provedení plánované chirurgické revaskularizace myokardu. Průběh hospitalizace byl nekomplikovaný.

Další výsledky:

Hydratace

Dostatečná hydratace nemocných podstupujících radiokontrastní vyšetření byla stanovena protokolem studie shodně pro obě léčebné větve. K vydatnému perorálnímu příjmu čaje nebo přinesených nápojů byli pacienti vyzýváni od zařazení do studie až do ukončení účasti v ní (tedy od prvního dne do dne čtvrtého) speciálně vyškolenými studijními sestrami. V druhý a třetí den byl těmito sestrami zaznamenáván také příjem a výdej tekutin. Kromě hydratace perorální byla prováděna i protokolem přesně definovaná hydratace parenterální. Tato spočívala v hodinové infuzi 500 ml fyziologického roztoku minimálně 90 minut před invazivním zákrokem (v případě teofylinové větve roztok obsahoval navíc studovaný lék). Parenterální hydratace pokračovala ihned po ukončení zákroku kontinuální infuzí fyziologického roztoku 0,5 ml/kg tělesné hmotnosti a hodinu po dobu 24 hodin. Probíhala tedy po celý druhý den sledování a ukončena byla v počátku dne třetího.

Význam parenterální hydratace dokumentuje statisticky významný rozdíl v průměrném příjmu a výdeji tekutin ve studovaném souboru mezi dny 2 a 3. Zatímco v den 2 byla podávána protokolem stanovená infuzní léčba a perorální tekutiny, v den 3 byly podávány pouze tekutiny per os. Tabulka 11 pro přehlednost shrnuje údaje sloučené pro obě léčebné skupiny. Další analýza nezjistila rozdíl v bilanci tekutin mezi teofylinovou a placebovou skupinou.

Tabulka 11. Porovnání příjmu a výdeje tekutin v den 2 a den 3 intervenční studie.

	Den 2	Den 3	p
Příjem tekutin (ml/den)	2960 ± 850	2060 ± 640	< 0,001
Výdej tekutin (ml/den)	2710 ± 1230	1850 ± 880	0,001

V den 2 byla prováděna perorální hydratace a protokolem stanovená parenterální hydratace.

V den 3 byla prováděna perorální hydratace.

Údaje jsou sloučeny pro obě léčebné větve, k porovnání příjmu a výdeje tekutin mezi dnem 2 a 3 byl použit Studentův nepárový t test.

Enddiastolický tlak v levé komoře (LVEDP) je jednoduše měřitelný parametr, který je na našem pracovišti paušálně zaznamenáván u každého invazivně vyšetřovaného pacienta. Jeho hodnota má vztah k předtížení levé komory srdeční. Adekvátní hydratace ve studované populaci je

dokumentována hodnotami LVEDP na horní hranici normy 16 ± 8 mmHg. Zhoršení měštnavé slabosti srdeční vyžadující intravenózní podání diuretik se vyskytlo u 3 (5,4%) pacientů a nevedlo k nutnosti intubace a/nebo umělé plicní ventilace.

Spotřeba kontrastní látky

V obou léčebných větvích bylo podáno malé množství izoosmolární kontrastní látky iodixanolu (94 ± 45 ml a 95 ± 38 ml; $p=0,89$).

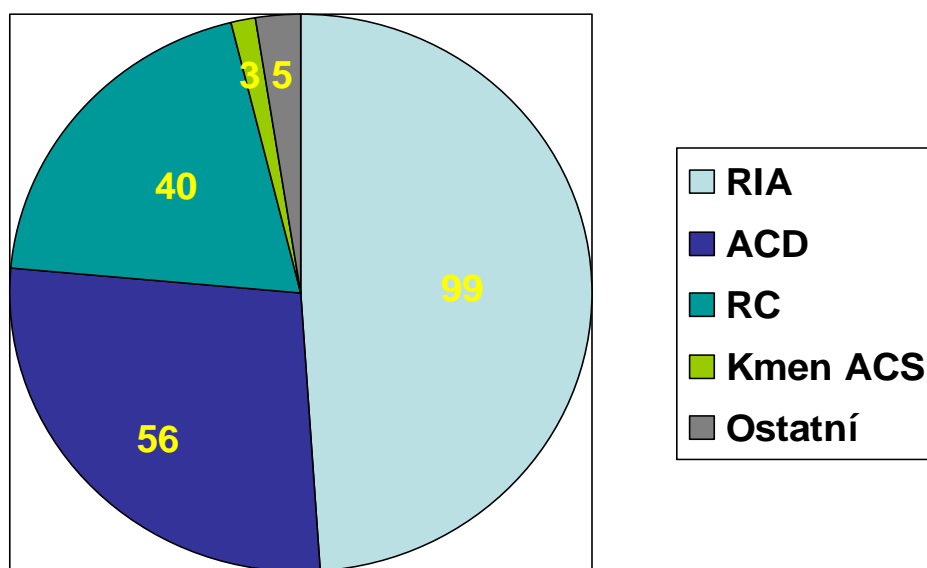
Ostatní klinická data

Žádný pacient nezemřel v době sledování ve studii. Žádný pacient také po dobu sledování nemusel být dialyzován. Následuje stručný výčet významných klinických příhod za hospitalizace u zařazených pacientů. Během iniciální hospitalizace zemřeli 2 pacienti, 2 pacienti podstoupili akutní chirurgickou revaskularizaci myokardu, u jednoho z operovaných byla perioperačně zaznamenána akutní renální insuficience, 1 pacient prodělal periprocedurální akutní infarkt myokardu při PCI, u 2 pacientů došlo ke krvácení, 1x k malému a 1x k velkému. Ke zhoršení měštnavé slabosti srdeční s nutností aplikace intravenózních diuretik došlo, jak již bylo dříve zmíněno, u 3 pacientů.

Průřezová studie

V období od 1.1.2010 do 31.12.2010 bylo na Kardiologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice ošetřeno primární PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi 203 nemocných. Rozdělení nemocných podle lokalizace infarktu zobrazuje obrázek 10.

Obrázek 10. Rozdělení nemocných zařazených do průřezové studie podle povodí infarktové tepny.

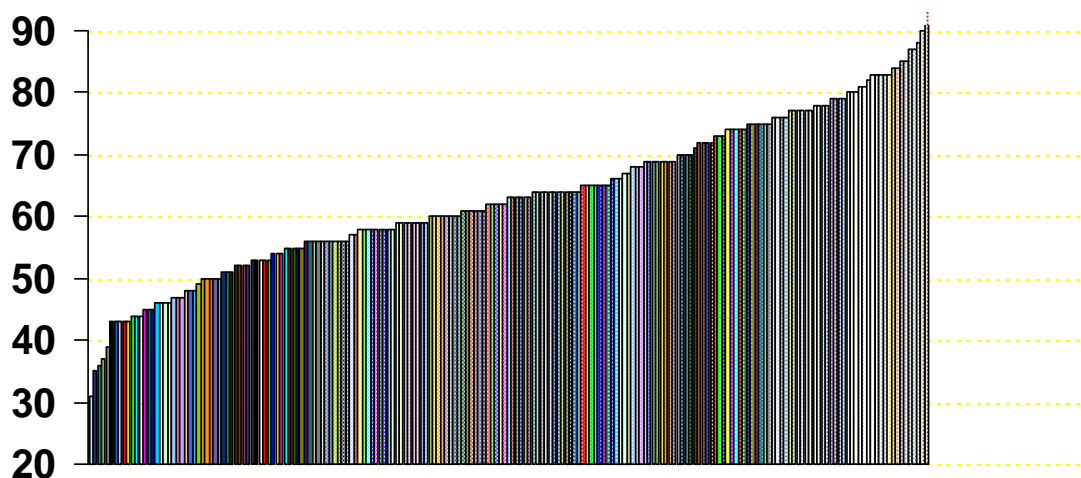


Čísla udávají absolutní počty nemocných. Celkově zařazeno **203** nemocných.

RIA – ramus interventricularis anterior, **ACD** – arteria coronaria dextra, **RC** – ramus circumflexus, **ACS** – arteria coronaria dextra, **Ostatní** – infarktová tepna jednoznačně neurčena (akutní uzávěr více tepen, postižení sekvenčních bypassů apod.)

Průměrný věk nemocných činil 63 ± 12 let. Čtvrtina nemocných byla mladší než 56 let a čtvrtina starší než 73 let. Rozložení věku analyzovaných nemocných zobrazuje obrázek 11.

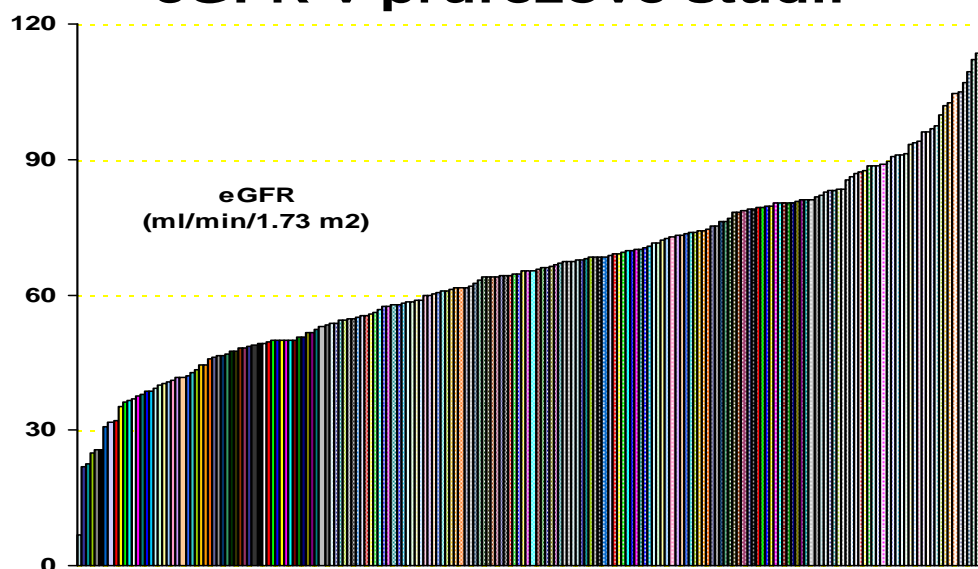
Věk účastníků průřezové studie



Obrázek 11: Věkové složení účastníků průřezové studie.

Sloupce reprezentují věk jednotlivých účastníků v letech.

eGFR v průřezové studii



Obrázek 12: Odhadnutá glomerulární filtrace v průřezové studii.

eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace dle MDRD kritérií

Jednotlivé sloupce zobrazují hodnotu eGFR u jednotlivých subjektů.

Z celkového počtu 203 analyzovaných nemocných bylo 60 (29,6%) žen, 133 (65,5%) hypertoniků, 67 (33,0%) diabetiků. 55 (27,1%) nemocných mělo projevy srdečního selhání. Průměrná vstupní hladina sérového kreatininu činila $107,4 \pm 45,4 \mu\text{mol/l}$. Průměrná odhadnutá glomerulární filtrace (eGFR) dle MDRD kritérií byla $65,6 \pm 19,8 \text{ ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$, přičemž u 62% nemocných byla odhadnutá glomerulární filtrace vyšší než $60 \text{ ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$. Rozložení eGFR ve studovaném souboru zobrazuje obrázek číslo 12. Průměrná spotřeba kontrastní látky činila $173 \pm 42 \text{ ml}$. Při všech výkonech byla použita trijodová aionální kontrastní látka iomeprol. Demografická a vstupní data průřezové studie zobrazuje tabulka 12.

Tabulka 12. Demografická a vstupní data průřezové studie.

	n=203
Věk – roky	63 ± 12
Kvartilové rozpětí	56 - 73
Ženské pohlaví - počet (%)	60 (29,6)
Hypertenze - počet (%)	133 (65,5)
Diabetes mellitus - počet (%)	67 (33,0)
Kouření - počet (%)	88 (43,3)
Hyperlipoproteinemie - počet (%)	148 (72,9)
Body mass index (kg/m^2)	$27,5 \pm 3,9$
Třída dle Killipa - počet (%)	
I	148 (72,9)
II	29 (14,3)
III	6 (2,9)
IV	20 (9,9)
Sérový kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$107,4 \pm 45,4$
eGFR ($\text{ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$)	$65,6 \pm 19,8$
Kvartilové rozpětí	51,5 – 79,3
Množství kontrastní látky (ml)	173 ± 42

Třída dle Killipa: I – bez projevů srdečního selhání, II – chrůpky na plicích nebo srdeční cval,
III – plicní edém, IV – kardiogenní šok

eGFR - odhadnutá glomerulární filtrace podle vzorce MDRD, PCI - perkutánní koronární intervence

Zastoupení jednotlivých tříd rizika podle CIN Risk Score zobrazují tabulka 13.

Tabulka 13. Zastoupení jednotlivých tříd CIN risk score v průřezové studii.

Riziko CIN	Nízké	Střední	Vysoké	Velmi vysoké
Předpokládaná incidence CIN (%)	7,5	14	26,1	57,3
Počet pacientů (%)	101 (49,8)	61 (30,1)	21 (10,3)	20 (9,9)

CIN – kontrastem indukovaná nefropatie

Stanovení kontrolního sérového kreatininu

Z celkového počtu 203 zařazených subjektů bylo možno provést kontrolní odběr u 198 z nich. U zbylých 5 subjektů nebylo možno odběr uskutečnit buď pro časný úmrtí, nebo pro předčasné propuštění z oddělení po podepsání negativního reversu. Kontrolní odběr kreatininu byl dostupný u **176 (86,7%)** subjektů, respektive **88,9%** subjektů, kde bylo možno odběr provést. Časový odstup mezi vstupním vyšetřením a kontrolním odběrem kolísal v rozmezí 12-122 hodin s průměrnou hodnotou $53,7 \pm 25,2$ hodin a mediánem 48 hodin.

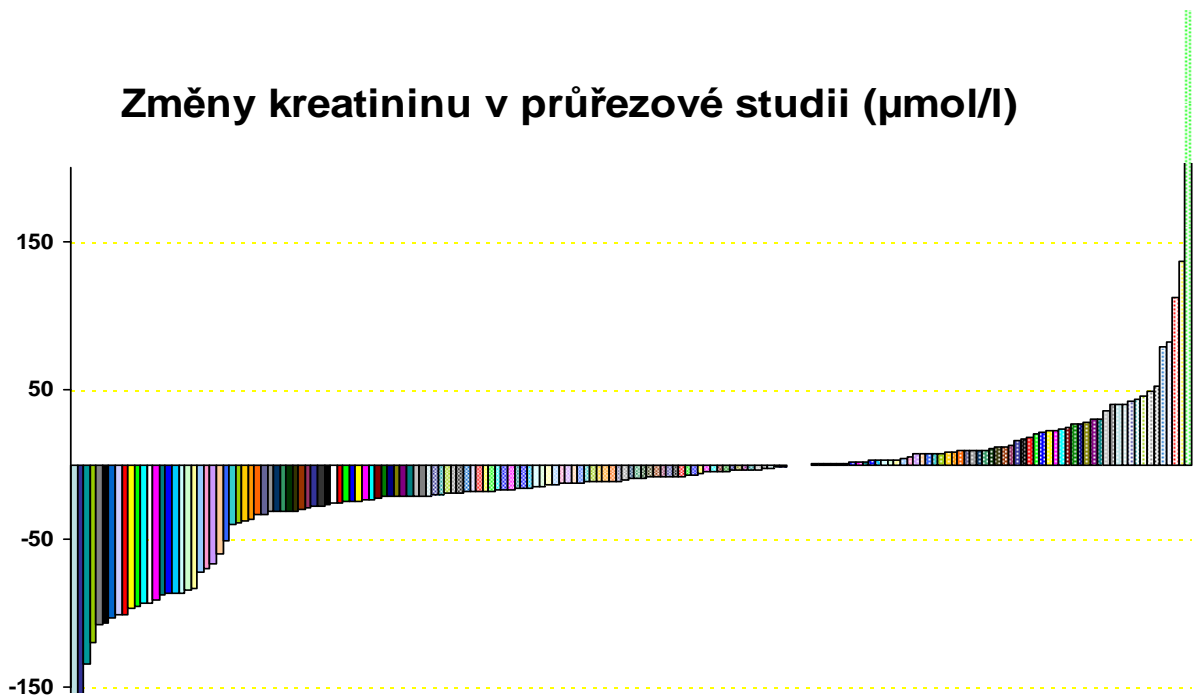
Dynamika sérového kreatininu

Průměrná změna S_{Cr} mezi vstupním vyšetřením a kontrolním odběrem činila $- 2,2 \pm 31,0$ $\mu\text{mol/l}$. Změnu kreatininu mezi vstupním a kontrolním vyšetřením v průřezové studii demonstruje obrázek 13.

Výskyt akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem

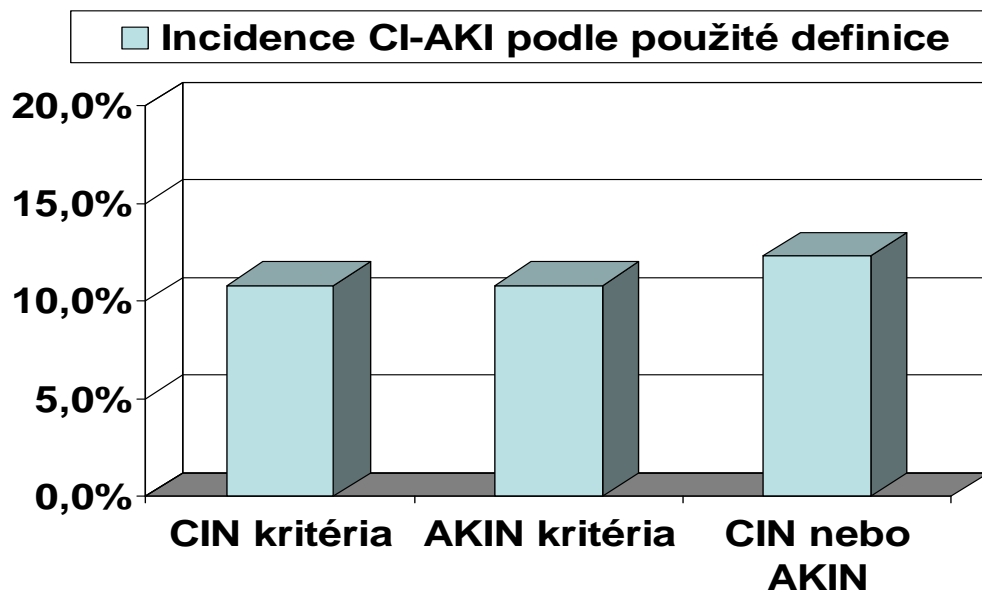
CI-AKI se v průřezové studii vyskytla u 22 z 203 (10,8%) nemocných při použití definice AKIN i CIN Consensus Working Panel. Jednu nebo druhou definici splňovalo 25 (12,3%) subjektů. Počet 25 jsme použili pro další hodnocení. Obrázek 14.

Změny kreatininu v průřezové studii (μmol/l)



Obrázek 13: Změny kreatininu v průřezové studii nemocných podstupujících koronarografie a nebo PCI.

Sloupce reprezentují změnu kreatininu u jednotlivých účastníků studie. Změna kreatininu je definována jako absolutní rozdíl mezi kontrolní hodnotou SCr a hodnotou vstupní. Je zobrazena vzestupně od negativních do pozitivních hodnot.



Obrázek 14: Incidence CI-AKI v průřezové studii podle dvou hlavních definic. CI-AKI - kontrastem indukované akutní poškození ledvin, definice AKIN - vzestup SCr > 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) nebo vzestup SCr > 50% nebo oligurie (diuréza < 0,5 ml/hod/ kg tělesné hmotnosti po dobu > 6 hodin, definice CIN - vzestup SCr > 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) nebo vzestup SCr > 25%

Porovnání nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje

Pokud posuzujeme **demografická a vstupní klinická data nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje**, zjišťujeme, že ve skupině nemocných s rozvojem CI-AKI byl vyšší průměrný věk (69 ± 13 vs. 62 ± 12 ; $p=0,05$), vyšší zastoupení žen (48% vs. 27%; $p=0,037$) a nižší zastoupení hypertoniků (48% vs. 62,9%; $p=0,013$). Dále zde byla nižší průměrná ejekční frakce levé komory srdeční (40 ± 12 vs. 49 ± 14 ; $p=0,0026$) a vyšší zastoupení nemocných, kde byl akutní infarkt myokardu komplikován srdečním selháním třídy Killip IV (44% vs. 5%; $p < 0,0001$). Naopak ve skupině bez rozvoje CI-AKI bylo významně vyšší zastoupení nemocných ve třídě Killip I. (tabulka 14)

Pokud posuzujeme **procedurální charakteristiky nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje**, zjišťujeme, že ve skupině nemocných s rozvojem CI-AKI byl častěji infarktovou arterií kmen levé věnčité tepny (12% vs. 0%; $p=0,002$) a častěji byla zavedena intraaortální balónová kontrapulzace (12% vs. 0,5%; $p < 0,0001$), dále byla častější nemoc kmene levé věnčité tepny (16% vs. 2,8%; $p=0,015$) a naopak méně častá nemoc jedné tepny (16% vs. 42,1%; $p=0,015$). (tabulka 15)

U **nemocných s rozvojem CI-AKI byla zaznamenána významně vyšší hospitalizační mortalita (24% vs. 3,4%; $p=0,001$)**, dále pak častější výskyt maligních komorových arytmií a trend k vyššímu výskytu dalších komplikací za hospitalizace (fibrilace síní, síňokomorového bloku vyššího stupně, cévní mozkové příhody, mechanických komplikací infarktu a TIMI velkého a malého krvácení). (tabulka 16)

Tabulka 14. Porovnání vstupních charakteristik nemocných s rozvojem CI-AKI po primární PCI a bez jeho rozvoje.

	Rozvoj CI-AKI (n=25)	Bez rozvoje CI-AKI (n=178)	p
Věk – roky	69 ± 13 § 64	62 ± 12 § 62	0,05 †
Ženské pohlaví - počet (%)	12 (48)	48 (27,0)	0,037 ‡
Hypertenze	22(48)	112 (62,9)	0,013 ‡
Diabetes mellitus - počet (%)	10 (40)	58 (32,6)	0,462 ‡
Hyperlipoproteinemie - počet (%)	15 (60)	133 (74,7)	0,149 ‡
Kouření - počet (%)	8 (32)	81 (45,5)	0,282 ‡
Sérová hladina kreatininu (μmol/l)	110,0 ± 39,0	107,0 ± 46,3	0,732 †
eGFR (ml min⁻¹(1.73 m²)⁻¹)	62,1 ± 25,8	66,1 ± 18,9	0,45 †
Ejekční frakce LK srdeční	39,7 ± 12,1	49,4 ± 14,0	0,0026 †
Třída dle Killipa - počet (%)			
• I	5 (20)	143 (80,3)	< 0,0001‡
• II	7 (28)	22 (12,4)	0,060‡
• III	2 (8)	4 (2,2)	0,160‡
• IV	11 (44)	9 (5,0)	< 0,0001‡
Vstupní troponin pozitivní	16 (64)	112 (62,9)	1,0 ‡

Třída dle Killipa: I – bez projevů srdečního selhání, II – chrůpky na plicích nebo srdeční cval, III – plicní edém, IV – kardiogenní šok

eGFR - odhadnutá glomerulární filtrace podle vzorce MDRD, PCI - perkutánní koronární intervence

† k porovnání použit dvouvýběrový t test

‡ k porovnání použit Fisherův přesný test

Tabulka 15. Porovnání procedurálních charakteristik nemocných s rozvojem CI-AKI po primární PCI a bez jeho rozvoje.

	Rozvoj CI-AKI (n=25)	Bez rozvoje CI-AKI (n=178)	p
Množství KL (ml)	186 ± 45	171 ± 40	0,103 †
Fluoroskopické časy (minuty)	9,9 ± 6,7 7,2 §	7,9 ± 4,5 6,6 §	0,19 †
Transradiální přístup - počet (%)	12 (48)	79 (44)	1,000 ‡
Infarktová tepna (povodí) - počet (%)			
• RIA	12 (48)	87 (48,8)	1,000 ‡
• ACD	5 (20)	51 (28,7)	0,476 ‡
• RCx	4 (16)	36 (20,2)	0,424 ‡
• Kmen ACS	3 (12)	0 (0)	0,002 ‡
Postižení tepen - počet (%)			
• Nemoc 1 tepny	4 (16)	75 (42,1)	0,015 ‡
• Nemoc 2 tepen	8 (32)	67 (37,6)	0,663 ‡
• Nemoc 3 tepen	9 (36)	31 (17,4)	0,056 ‡
• Nemoc kmene ACS	4 (16)	5 (2,8)	0,015 ‡
IABK - počet (%)	3 (12)	1 (0,5)	< 0,0001 ‡

IABK – intraaortální balónková kontrapulzace, KL – kontrastní látka

† k porovnání použit dvouvýběrový t test

‡ k porovnání použit Fisherův přesný test

RIA – ramus interventricularis anterior, ACD – arteria coronaria dextra, RC – ramus circumflexus,

ACS – arteria coronaria sinistra

Tabulka 16. Porovnání komplikací vzniklých po dobu hospitalizace u nemocných s rozvojem CI-AKI po primární PCI a bez jeho rozvoje.

	Rozvoj CI-AKI (n=25)	Bez rozvoje CI-AKI (n=178)	p
Úmrtí	6 (24%)	6 (3,4%)	0,001 ‡
Fibrilace síní	3 (12%)	5 (2,8%)	0,061 ‡
Maligní komorové arytmie	3 (12%)	4 (2,2%)	0,042 ‡
AVB vyššího stupně	2 (8%)	5 (2,8%)	0,208 ‡
CMP	1 (4%)	0 (0%)	0,123 ‡
Mechanické komplikace akutního infarktu myokardu	1 (4%)	2 (1,1%)	0,327 ‡
TIMI velké krvácení	1 (4%)	0 (0%)	0,123 ‡
TIMI malé krvácení	1 (4%)	2 (1,1%)	0,327 ‡
Reinfarkt	0 (0%)	1 (0,6%)	1,0 ‡
Plicní embolie	0 (0%)	1 (0,6%)	1,0 ‡

AVB – síňokomorový blok, CMP – cévní mozková příhoda, TIMI – trombolysis in myocardial infarction

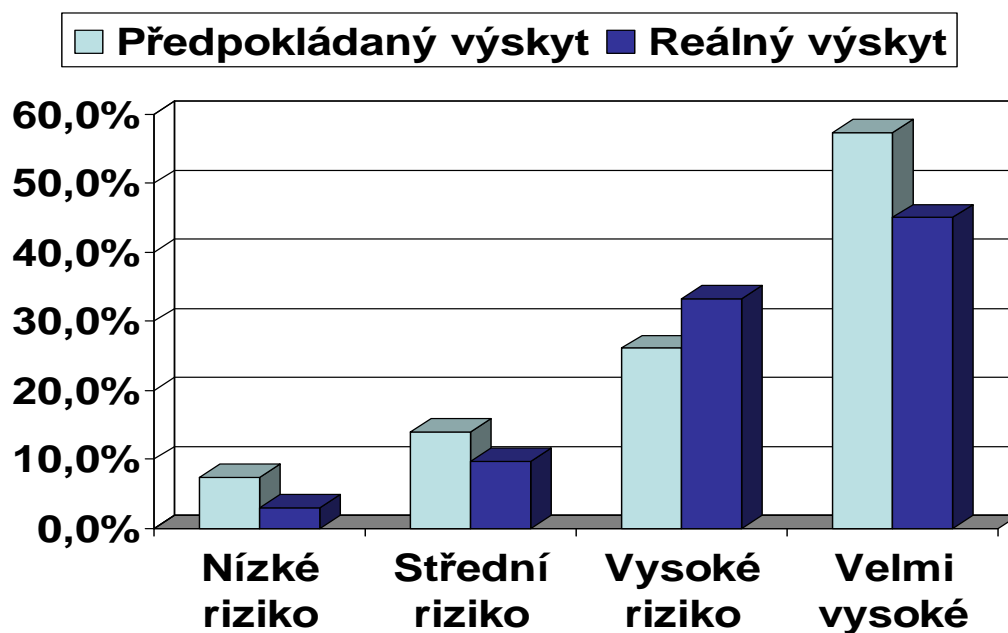
‡ K porovnání použit Fisherův přesný test

Výskyt CI-AKI v závislosti na třídě CIN Risk Score

Následující tabulka 17 zobrazuje výskyt CI-AKI v jednotlivých třídách rizika podle metodiky CIN Risk Score. (CIN risk score) Obrázek 15 potom porovnává očekávaný výskyt CI-AKI v jednotlivých třídách rizika a výskyt reálný. Z údajů je patrné, že CIN Risk Score dokáže reálně předpovídat rozvoj CI-AKI i v případě primární PCI pro akutní STEMI.

Tabulka 17. Výskyt CI-AKI u nemocných po primární PCI v jednotlivých třídách CIN Risk Score.

Riziko CI-AKI dle CIN Risk Score	Bez rozvoje CI-AKI (n=178)	Rozvoj CI-AKI (n=25)	Celkem (n=203)
<i>Předpokládaný výskyt</i>			
Nízké	98 (97%)	3 (3%)	101
<i>Předpokládaný výskyt 7,5%</i>			
Střední	55 (90,2%)	6 (9,8%)	61
<i>Předpokládaný výskyt 14,0%</i>			
Vysoké	14 (66,6%)	7 (33,3%)	21
<i>Předpokládaný výskyt 26,1%</i>			
Velmi vysoké	11 (55%)	9 (45%)	20
<i>Předpokládaný výskyt 57,3%</i>			



Obrázek 15. Předpokládaný a reálný výskyt CI-AKI u nemocných podstupujících primární PCI.

Předpokládaný výskyt – definován metodikou CIN Risk Score pro každou jednotlivou třídu rizika. **Reálný výskyt** – procentuálně vyjádřený počet nemocných v jednotlivých třídách rizika, u kterých v našem souboru došlo k rozvoji CI-AKI po primární PCI.

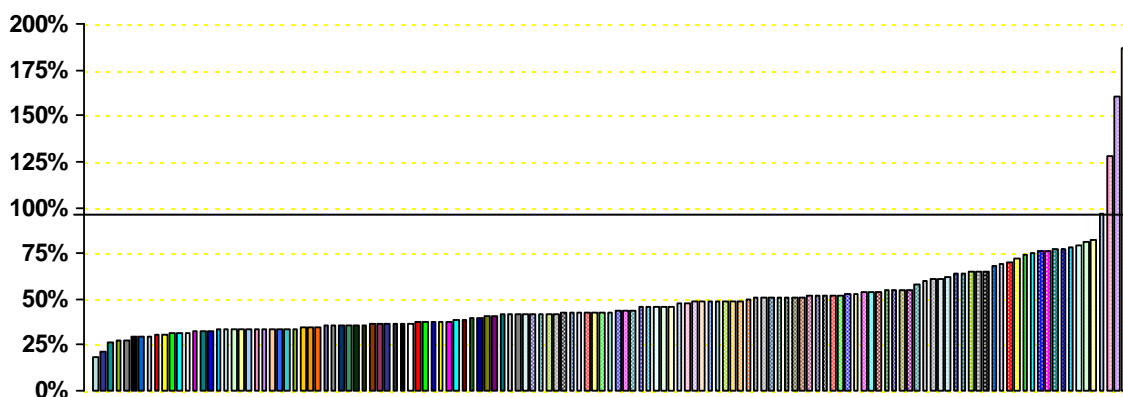
Užití hemoeliminačních metod

Jedna nemocná v pravidelném hemodialyzačním programu podstoupila po primární PCI hemodialyzační léčbu. Dva nemocní v kardiogenním šoku podstoupili kontinuální veno-venózní hemodialýzu.

Spotřeba kontrastní látky

Průměrná spotřeba kontrastní látky v našem souboru činila 173 ± 42 ml. Významně se nelišila mezi nemocnými s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje (186 ± 45 ml vs. 171 ± 40 ml; $p=0,103$). Je vhodné vztahovat spotřebu kontrastní látky k tzv. maximální povolené spotřebě kontrastu (MACD); definice je uvedena v kapitole metodika. Obrázek 16 demonstruje, že v naší průřezové studii byla maximální povolená dávka kontrastu překročena u 6 nemocných zatímco u ostatních byla dodržena. Toto překročení MACD nevedlo k významně vyššímu výskytu CI-AKI. (tabulka 18)

Množství podané kontrastní látky ve vztahu k MACD



Obrázek 16. Množství podané kontrastní látky ve vztahu k maximální povolené dávce kontrastu (MACD)

Jednotlivé sloupce reprezentují procentuální podíl podané dávky kontrastní látky k vypočítané maximální povolené dávce u jednotlivých subjektů hodnocení. Jsou uspořádány vzestupně.

Tabulka 18. Porovnání vlivu podaného množství kontrastní látky na rozvoj CI-AKI.

	MACD překročena (n=6)	MACD nepřekročena (n=197)	p
Výskyt CI-AKI	2 (33%)	23 (11,7%)	0,160

MACD – maximální povolená dávka kontrastní látky.

Vypočtena jako 5 x hmotnost nemocného/ sérová hladina kreatininu (mg/dl). K porovnání použit Fisherův přesný test.

Diskuse

Kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI), dříve nazývané kontrastem indukovaná nefropatie (CIN), reprezentuje, jak již bylo v úvodu práce zmíněno, třetí nejčastější příčinu akutního poškození ledvin vzniklého za hospitalizace. (8)

V posledních letech jsme byli svědky velkých změn v nomenklatuře, klasifikaci akutního poškození ledvin, anglicky acute kidney injury (AKI), a vůbec v pohledu na tuto jednotku jako takovou. Tyto změny se týkají řady aspektů včetně incidence, stagingu, hledání vztahu mezi tíží poškození ledvin zhoršením mortality a morbiditoy a hledání časnějších způsobů zachycení AKI včetně použití biomarkerů. Je tedy na místě šířeji zmínit obecnější problematiku akutního poškození ledvin.

Akutní poškození ledvin

Definice

Akutní poškození ledvin (AKI) i přes určité zlepšení prognózy v poslední době zůstává závažným klinickým problémem a to zejména v oblasti intenzivní medicíny. (44) Mnoho studií prokázalo, že AKI je klíčovým nezávislým rizikovým faktorem úmrtí. Tento klinický syndrom po dlouhou dobu neměl všeobecně přijímanou definici. (45)

V roce 2004 byla „Druhou mezinárodní konsenzuální konferencí iniciativy pro kvalitu akutní dialýzy - Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group“ publikována **RIFLE klasifikace**. (46)

Tato klasifikace používá dvě kritéria: změnu sérové hladiny kreatininu nebo glomerulární filtrace oproti vstupní hodnotě a diurézu vztaženou na tělesnou hmotnost a určitý časový úsek. Pacienti jsou potom klasifikováni podle toho kritéria, které je přiřazuje do závažnější kategorie. Podrobnosti zobrazuje tabulka 14. Od publikace článku ADQI iniciativy byla zveřejněna celá řada studií používajících tuto klasifikaci k popisu epidemiologie AKI, dopadů výskytu AKI na klinické příhody a následné renální funkce, použití eliminačních metod a podobně. Ricci a kolegové publikovali systematický přehled těchto studií. (47) Výsledky této analýzy ukázaly, že se stoupající závažností akutního postižení ledvin stoupá relativní riziko úmrtí. (tabulka 15)

Další práce také prokázaly, že se stoupající RIFLE klasifikací kromě mortality stoupá délka pobytu na jednotkách intenzivní péče, doba hospitalizace a snižuje se možnost návratu ledvinných funkcí k původním hodnotám. (48-50)

Klasifikace RIFLE samozřejmě není bez omezení a nevýhod. 1) akutní poškození ledvin je rozpoznáno v době, kdy již došlo k poklesu glomerulární filtrace, zatímco biomarkery akutního poškození ledvin mohou stanovit diagnózu dříve, 2) hodnocení 6 a 12hodinové diurézy nemusí být používáno v rutinní klinické praxi, 3) k hodnocení vzestupu SCr je nutná znalost jeho vstupní hladiny, tato nemusí být vždy k dispozici, 4) nové studie ukázaly, že i menší vzestup SCr (0,3 mg/dl resp. 26,5 μ mol/l) negativně ovlivňuje osud nemocného. Takový vzestup nemusí stačit k dosažení třídy rizika R – risk, 5) RIFLE klasifikace nebere v potaz etiologii a anatomickou lokalizaci poškození ledvin.

Tabulka 14. RIFLE klasifikace akutního poškození ledvin.

RIFLE		
	Kritéria SCr/GFR	Kritéria diurézy
<u>R</u>isk (Riziko)	Zvýšení SCr 1,5x nebo pokles GFR > 25%	Diuréza < 0,5 ml/kg/hod po dobu 6 hodin
<u>I</u>njury (Poškození)	Zvýšení SCr 2x nebo pokles GFR > 50%	Diuréza < 0,5 ml/kg/hod po dobu 12 hodin
<u>F</u>ailure (Selhání)	Zvýšení SCr 3x nebo pokles GFR > 75% nebo SCr \geq 354 μ mol/l s akutním vzestupem \geq 44,2 μ mol/l	Diuréza < 0,3 ml/kg/hod po dobu 24 hodin nebo anurie po dobu 12 hodin
<u>L</u>oss (Ztráta)	Perzistující akutní selhání ledvin, t.zn. kompletní ztráta ledvinných funkcí na > 4 týdny	
<u>E</u>SRD (End- stage poškození ledvin)	Selhání funkce ledvin na > 3 měsíce	

SCr – sérová hladina kreatininu, GFR – glomerulární filtrace

Tabulka 15: Relativní riziko úmrtí v závislosti na závažnosti akutního poškození ledvin.

RIFLE klasifikace	<u>R</u>isk	<u>I</u>njury	<u>F</u>ailure
Relativní riziko úmrtí oproti nemocným bez AKI	2,40	4,15	6,37

Tabulka 16. AKIN klasifikace akutního poškození ledvin.

AKIN		
	Kritéria SCr	Kritéria diurézy
<u>1. stádium</u>	Zvýšení SCr 1,5x nebo $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	Diuréza < 0,5 ml/kg/hod po dobu 6 hodin
<u>2. stádium</u>	Zvýšení SCr 2x	Diuréza < 0,5 ml/kg/hod po dobu 12 hodin
<u>3. stádium</u>	Zvýšení SCr 3x nebo SCr $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ s akutním vzestupem $\geq 44,2 \mu\text{mol/l}$	Diuréza < 0,3 ml/kg/hod po dobu 24 hodin nebo anurie po dobu 12 hodin
Pacienti, kteří podstupují náhradu funkce ledvin jsou zařazeni do 3. stádia bez ohledu na stádium, ve kterém se nacházeli při zahájení náhrady funkce ledvin.		

SCr – sérová hladina kreatininu, GFR – glomerulární filtrace

V roce 2007 byla publikována modifikovaná verze klasifikace akutního poškození ledvin nazývaná AKIN klasifikace. (39) Stádia R, I a F byla nahrazena stádii 1, 2 a 3. Do stádia 1 bylo zařazeno kritérium vzestupu sérového kreatininu o 0,3 mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$). (tabulka 16) Důvodem je, že novější práce prokázaly fakt, že i relativně malý absolutní vzestup SCr vede ke zhoršení osudu nemocných. Pacienti podstupující hemoelminační metody jsou automaticky zařazeni do stádia 3 bez ohledu na diurézu a změny sérového kreatininu. Zároveň je definice AKI zpřesněna dvěma podmínkami.

- 1) Je doporučeno, aby před použitím diagnostických kritérií AKIN byla vyloučena subrenální obstrukce močových cest nebo jiné jednoznačně odstranitelné příčiny stavu. Před stanovením diagnózy by mělo být dosaženo optimálního stavu hydratace.
- 2) Je doporučen 48hodinový odstup mezi stanovením referenčního a maximálního sérového kreatininu, byť pro staging můžeme použít delší časové okno (navrhován je 1 týden, podobně jako v RIFLE klasifikaci).

Proběhly studie zkoumajících vliv použití AKIN klasifikace na incidenci akutního poškození ledvin a závislost mortality na AKIN stádiu. V malé retrospektivní studii došli portugalští autoři k závěru, že AKIN klasifikace nepřináší zpřesnění odhadu mortality oproti RIFLE kritériím u kriticky nemocných. (51)

Ve velké databázi 22 303 nemocných byl rizikovým faktorem mortality na jednotce intenzivní péče pouze výskyt 3. stadia akutního poškození ledvin dle AKIN klasifikace, stádia 1 a 2 mortalitu neovlivnila. (52)

V souhrnu je možno říci, že nová kritéria akutního poškození ledvin vzniklá na základě širokého konsenzu odborníků se začala v medicínské literatuře poměrně rychle rozšiřovat. Jejich používání v běžné klinické praxi je zatím opožděno. Přes svá výše zmíněná omezení nám pomáhají sjednotit diagnózu akutního poškození ledvin. Taková diagnóza je spojená se závažným klinickým průběhem onemocnění, vyšší mortalitou, prodloužením pobytu na jednotkách intenzivní péče i celkovým prodloužením hospitalizace.

Biomarkery u akutního poškození ledvin

V klinické praxi jsme doposud stanovovali diagnózu AKI sériovým měřením sérové koncentrace kreatininu. Při dynamických a akutních změnách ledvinných funkcí není však SCr spolehlivým ukazatelem (více podrobností bude uvedeno v následující kapitole).

Při rozvoji AKI je nejlepší terapeuticky zasáhnout co nejdříve po vyvolávajícím podnětu, dříve, než dojde ke vzestupu SCr. Z této nutnosti pramení hledání časných biomarkerů akutního poškození ledvin. Mezi ně patří *cystatin C*, neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (*NGAL*), *interleukin 18* a molekula poškození ledvin 1 (*KIM 1*).

Obecně při užívání biomarkerů v klinické praxi je důležité sledovat jejich senzitivitu, specifitu a dynamiku jejich změn v čase. Ideální biomarker AKI by měl splňovat následující kritéria: 1) odlišit prerenální selhání od nekrózy a apoptózy, 2) měl by být specifický pro poškození ledvin při současném postižení jiných orgánů, 3) měl by umožnit stanovení počátku postižení a jeho stádia, 4) měl by pomáhat v odhadu prognózy, 5) měl by sloužit jako všeobecný laboratorní ukazatel použitelný v klinických intervenčních studiích.

Neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (NGAL)

Je ubikviterní protein kovalentně vázaný na gelatinázu lidských neutrofilů. Exprese NGAL se silně zvyšuje při zánětu a poškození epitelů, v ledvinách po ischemickém a nefrotoxickém postižení. V průřezové studii zahrnující nemocné s prokázaným selháním ledvin na jednotkách intenzivní péče byl NGAL rychle detekován v krvi a moči. Jeho vzestup byl více než desetinásobný v séru a více než stonásobný v moči. (53) Kromě intenzivní péče byl sledován také v pediatrii, při transplantaci ledvin, u kardiologických nemocných a při odhadu závažnosti AKI a nutnosti zahájení dialyzační léčby. (54) Jeho hodnota může být ovlivněna chronickým onemocněním ledvin, systémovou infekcí nebo infekcí močových cest. (55)

Cystatin C (CyC)

Jedná se o inhibitor proteonové proteázy. Je pravidelně vylučován do krve všemi jadernými buňkami. Glomeruly prochází volně a je následně úplně zpětně vstřebán proximálním tubulem. Je tedy citlivým ukazatelem poklesu glomerulární filtrace, není však přímým ukazatelem vlastního poškození ledvin. Je schopen předpovědět nutnost zahájení hemodialýzy a zachytit rozvoj AKI o jeden až dva dny dříve než sériový odběr kreatininu. (56)

Interleukin 18

Prozánětlivý cytokin. Uvolňuje se po akutním poškození ledvin v proximálním tubulu a jeho produkt je stanovován v moči. V průřezové studii byla jeho koncentrace v moči zvýšena u pacientů, u kterých došlo k rozvoji AKI. Ke vzestupu nedošlo u nemocných s infekcí močových cest, s chronickým onemocněním ledvin, nefrotickým syndromem a prerenálním selháním ledvin. V diagnóze AKI vykazoval více než 90% senzitivitu a specificitu. Je více specifický pro ischemické AKI. (57)

Molekula poškození ledvin 1 (KIM-1)

Transmembránový protein, který je exprimován v nediferencovaných buňkách proximálního tubulu po ischemickém nebo nefrotoxickém poškození ledvin. V moči je stanoven jeho proteolytický fragment. V průřezové studii byla prováděna biopsie ledvin a sběry moči. V proximálních tubulech nemocných s prokázaným AKI se zvýšila tvorba KIM-1, toto zvýšení bylo výrazně vyšší při ischemické etiologii AKI. Stanovení KIM-1 v moči mohlo rozlišit ischemické AKI od selhání prerenálního a od chronického onemocnění ledvin. Pacienti s kontrastem indukovaným akutním poškozením ledvin neměli zvýšenou hodnotu KIM-1 v moči. (58)

Současné možnosti využití biomarkerů akutního poškození ledvin v různých klinických situacích shrnuje tabulka 17. (57)

Tabulka 17. Využití biomarkerů akutního poškození ledvin v různých klinických situacích.

Název	Zdroj vzorku	Kardiochirurgie	CI-AKI	Intenzivní péče, sepse	Transplantace
NGAL	plasma	ano	ano	ano	ano
Cystatin C	plasma	ano	ano	ano	ano
NGAL	moč	ano	ano	ano	ano
IL-18	moč	ano	ne ?	ano	ano
KIM-1	moč	ano	ne	netestováno	netestováno

CI-AKI – kontrastem indukované akutní poškození ledvin, NGAL – neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou, IL-18 – interleukin 18, KIM-1 – molekula poškození ledvin 1

Nové biomarkery AKI mohou v budoucnu přinést výhody v diagnostice této jednotky. Mohou vést k upřesnění doby vzniku a trvání stavu, stejně jako pomoci odlišit rozdílné typy a etiologii akutního poškození ledvin.

Výsledné ukazatele intervenční studie

Sérový kreatinin a změna sérového kreatininu jako primární výsledný ukazatel, jeho vztah k CI-AKI

K posouzení poškození ledvin vlivem podání kontrastní látky je doposud nejčastěji používáno *stanovení sérové hladiny kreatininu (SCr), respektive jeho vzestup*. Důvod je nasnadě, totiž jednoduchá proveditelnost v každodenní klinické praxi. Navíc data shromažďovaná pro účely systematických přehledů a metaanalýz pocházejí z velké části z prací retrospektivních a ne prospektivních. V těch zpravidla není možno shromáždit údaje týkající se diurézy nebo glomerulární filtrace. Nevýhodou je, že vzestup SCr se projeví v odstavu 24 – 48 hodin po skutečném poklesu glomerulární filtrace (GFR) a v iniciálních stádiích je tedy pokles GFR podceněn. Odhady glomerulární filtrace pomocí empirických vzorců v období dynamických změn renálních funkcí nelze použít a mohou vést k zavádějícím výsledkům; jsou určeny pro odhad GFR u nemocných ve stabilizovaném stavu. Nové markery poškození ledvin (zmíněné v této kapitole) by mohly přinést možnost časnějšího a přesnějšího zjištění CI-AKI oproti sérovému kreatininu. Sledování změn SCr je obrazem změn renálních funkcí v krátkém časovém období. Jedná se o laboratorní údaj, tzv. „surrogate endpoint“, a jeho výskyt nemusí být v souladu s tvrdými klinickými daty.

Přes všechna výše zmíněná omezení zůstal doposud sérový kreatinin hlavním parametrem při posuzování poškození ledvin kontrastními látkami.

Mezi obecné nevýhody stanovení SCr patří jeho kolísání v závislosti na věku, pohlaví, svalové hmotě, metabolismu svalů a užívaných lécích.

Zhoršení renálních funkcí po podání kontrastní látky je možno posoudit dvěma způsoby: **1) stanovením určitého binárního ukazatele (CI-AKI)**, který se buď vyskytne, nebo ne, **2) stanovením změny sérového kreatininu jako kontinuálního ukazatele**. Většina definic akutního poškození ledvin je založena na stanovení sérového kreatininu, a proto se oba tyto ukazatele do určité míry překrývají.

Jako *primární výsledný ukazatel naší intervenční studie* jsme zvolili změnu sérového kreatininu za 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI, tedy rozdíl mezi SCr druhý a čtvrtý den studie. Změna sérového kreatininu za 48 hodin po expozici kontrastní látce byla použita jako sekundární endpoint v randomizované Huberově práci, která se zabývala preventivním použitím teofylinu. (11) Metaanalýza Bagshawa a kolegů zkoumala efekt teofylinu v prevenci CI-AKI. Zahrnula 585 nemocných a 9 randomizovaných studií. Jako jeden ze základních hodnocených parametrů použila rozdíl mezi sérovou hladinou kreatininu v placebové a teofylinové větvi za 48 hodin po podání kontrastu. (59) Tento parametr byl použit také v hodnocení podskupin v metaanalýze sedmi teofylinových studií provedené Ixem a kolegy a zahrnující 780 nemocných. (15)

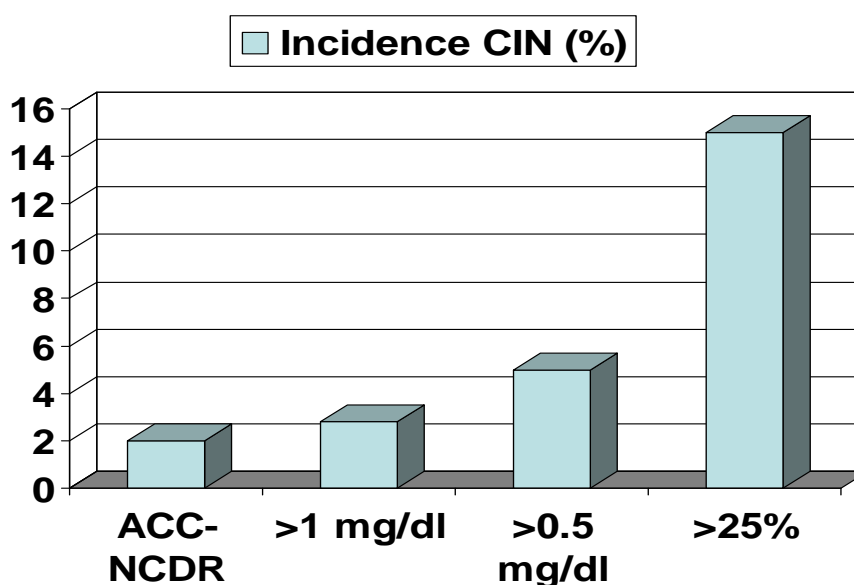
Změna sérového kreatininu byla tedy výhodná pro účely naší práce nejen vzhledem k možnosti srovnání s obdobnými studiemi a metaanalýzami, ale také pro zvažovanou velikost souboru nemocných. Při předpokládaném rizikovém profilu našeho souboru a jeho velikosti byla statistikem předpokládána možnost zachycení statisticky významného rozdílu ve změně sérového kreatininu. Naopak velikost souboru nebyla plánována jako dostatečná k zachycení rozdílu binárního ukazatele, výskytu CI-AKI.

Primární výsledný ukazatel naší intervenční studie, tedy sérová hladina kreatininu a jeho změna za 48 hodin po podání kontrastní látky, se nelišil mezi teofylinovou a placebovou skupinou a preventivní účinek teofylinu na vzestup S-Cr po podání kontrastní látky v našem souboru starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin nebyl prokázán.

Pohled na změnu SCr mezi vstupní hodnotou a kontrolním odběrem u jednotlivých účastníků je zajímavý (obrázky 6-9); můžeme pozorovat účastníky jak se vzestupem, tak s poklesem SCr. Ve světové literatuře existují názory, že záchyt významného poklesu SCr je možno hodnotit také jako akutní poškození ledvin. Z klinického pohledu je tento názor vysvětlitelný, s takovým obrazem je možno se setkat například v pozdější fázi akutního poškození ledvin. (52)

Definice CI-AKI, vliv definice na incidenci CI-AKI

Jako sekundární výsledný ukazatel byla zvolena incidence CI-AKI. Definice CI-AKI není v současné podobě celosvětově sjednocena. Reddanova systematická analýza literatury o CI-AKI zahrnující 54 prospektivních, randomizovaných a kontrolovaných studií z let 2000-2008 zjistila, že v daném období bylo používáno velké množství definic této jednotky. Při posuzování shodné populace podle různých definic CI-AKI mohl být rozdíl v jeho hlášené incidenci až 7,5násobný. (10,60) Kishore a spolupracovníci se snažili retrospektivní analýzou dat zjistit optimální definici CI-AKI. Jejich cílem bylo ve skupině 985 nemocných podstupujících perkutánní koronární intervenci určit vztah mezi použitou definicí CI-AKI a výskytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) za 6 měsíců a úmrtí v období 2,5 roku po intervenčním výkonu. Byly posouzeny 4 definice CI-AKI. 1) vzestup SCr o 88,4 $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl), 2) vzestup SCr o 44,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl), 3) vzestup SCr o 25% a 4) definice amerického kardiovaskulárního registru (ACC-NCDR) stanovená jako dvojnásobný vzestup SCr, který činí alespoň 176,8 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) absolutně nebo vedl k nutnosti hemodialýzy. Pouze dvě definice, a to vzestup SCr o 0,5 mg/dl a vzestup SCr o 25% korelovaly s výskytem závažných kardiovaskulárních příhod a s mortalitou. Obrázek 16 zobrazuje velkou variabilitu výskytu CI-AKI v závislosti na použité definici ve výše zmíněné studii. V souladu s literaturou je ponecháno původní označení CIN. (61, 62)



Obrázek 16: Vliv použité definice na výskyt CIN. Incidence CIN ve vzorku 985 nemocných podstupujících PCI. Definována dle kritérií ACC-NCDR, jako absolutní vzestup SCr o 1 mg/dl, absolutní vzestup SCr o 0,5 mg/dl nebo relativní vzestup SCr o 25% oproti vstupní hodnotě. SCr – sérová hladina kreatininu, SCr v $\mu\text{mol/l}$ získáme násobením hodnoty v mg/dl hodnotou 88,4. Definice CIN dle ACC-NCDR: dvojnásobný vzestup SCr oproti vstupní hodnotě, který vede k absolutnímu vzestupu o > 2 mg/dl nebo k nutnosti dialýzy.

Námi zjištěná data jsou v souladu s výše uvedenými literárními údaji. Podle použité definice se významně lišila i zjištěná incidence CI-AKI. Porovnání dosud nejužívanější definice CIN consensus panel a nově navržené definice AKIN rekapituluje tabulka 18. Dokumentuje, že AKIN definice v našem souboru zachytila více případů CI-AKI, byla tedy senzitivnější. V teofylinové skupině je rozdíl v incidenci CI-AKI při použití těchto dvou definic více jak 2,5 násobný, ve skupině placebové je obtížně hodnotitelný. Je znovu nutno připomenout, že sledování výskytu CI-AKI nebylo primárním cílem naší práce.

Tabulka 18. Rozdíl v incidenci CI-AKI v placebové a teofylinové skupině naší intervenční studie v závislosti na použité definici.

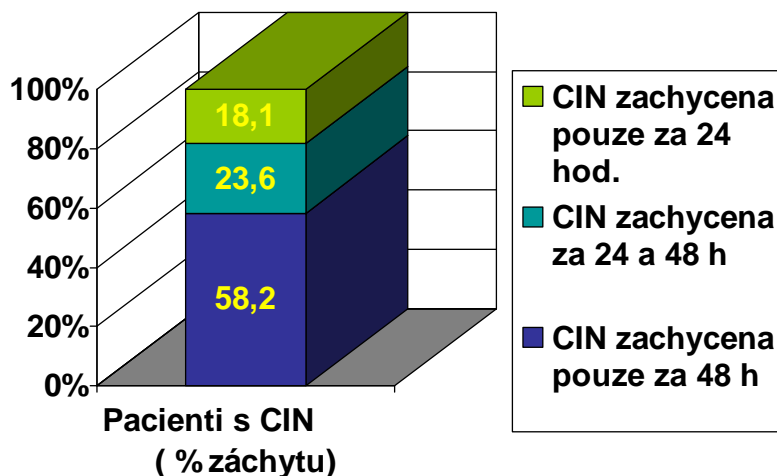
Definice CI-AKI	Incidence v placebové skupině	Incidence v teofylinové skupině
Acute kidney injury network (AKIN)	12%	25,8%
CIN consensus working panel	0%	9,7%

CI-AKI – kontrastem indukované akutní poškození ledvin, **definice AKIN** - vzestup SCr > 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) nebo vzestup SCr > 50% nebo oligurie (diuréza < 0,5 ml/hod/ kg tělesné hmotnosti po dobu > 6 hodin), **definice CIN consensus working panel** - vzestup SCr > 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) a/nebo vzestup SCr > 25%

V placebové větvi byl výskyt CI-AKI nižší oproti větvi teofylinové, rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti. Při použití definice CIN konsenzu se v této větvi sekundární sledovaný ukazatel vyskytl u 3 nemocných. Tyto subjekty dosáhly obou diagnostických kritérií CI-AKI, tedy jak absolutního, tak relativního vzestupu SCr. Na rozdíl od toho při použití AKIN klasifikace vedl vždy k diagnóze absolutní vzestup SCr .

Důležitým zdrojem variability v zjištěné incidenci CI-AKI je načasování a frekvence kontrolního (postprocedurálního) odběru SCr. Má přímý vztah k interindividuálním rozdílům mezi působením kontrastních látek na ledvinné funkce. Problém volby správného „časového okna“ k zachycení CI-AKI ilustrují data ze starší studie, kde byly hodnoty SCr měřeny při vstupu a za 24 a 48 hodin po podání kontrastní látky. Ukazuje se, že pokud by byl SCr měřen pouze za 24 hodin, uniklo

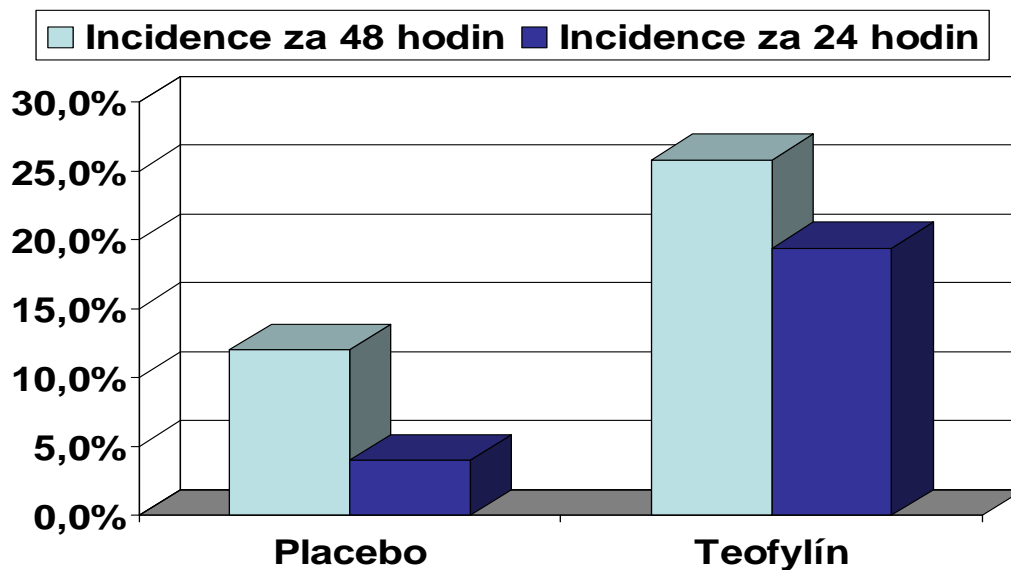
by záchytu 58% případů CI-AKI, zatímco při měření pouze za 48 hodin by uniklo zjištění 18% případů CI-AKI. (63) (obrázek 17)



Obrázek 17: Variabilita výskytu CIN v závislosti na době kontrolního odběru SCr. Analýza souboru 659 nemocných s plánovaným odběrem SCr před podáním kontrastní látky, za 24 hodin a za 48 hodin.

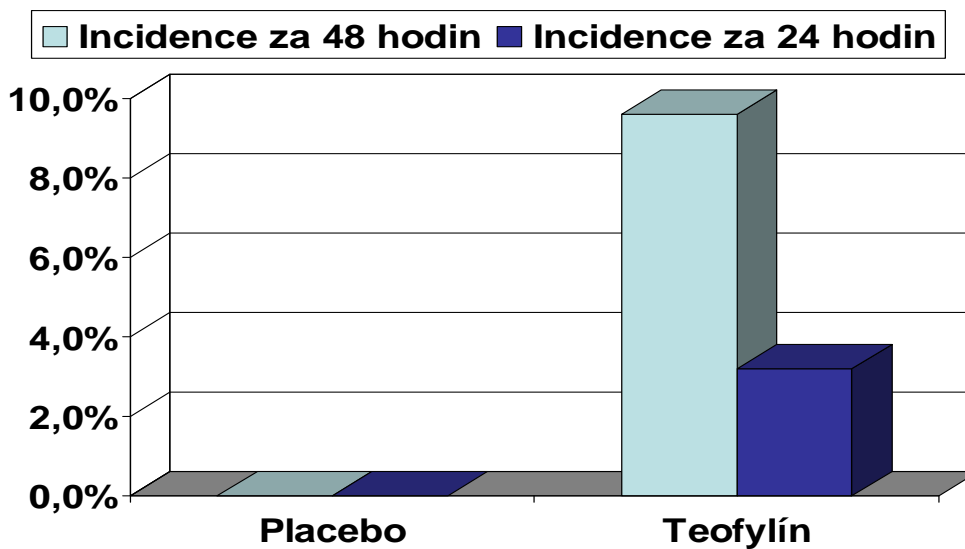
Sériové stanovování hodnot SCr po podání kontrastní látky je jednoznačně doporučováno, má však samozřejmé nevýhody. Opoždění vzestupu SCr může vést k přehlédnutí CI-AKI a na druhé straně dochází k prodlužování hospitalizace u velké skupiny nemocných, u kterých k rozvoji CI-AKI vůbec nedojde. Potenciálním řešením tohoto problému je zavedení nových biomarkerů akutního poškození ledvin do diagnostiky CI-AKI.

V naší práci byl stanoven interval k odběru kontrolního SCr 48 hodin. Byl proveden odběr i za 24 hodin. Sekundární sledovaný ukazatel, tedy CI-AKI, by při kontrolním odběru 24 hodin po podání kontrastní látky klesl v relativních hodnotách zhruba o 25-75% podle použité definice. Tento fakt dokumentují obrázky 18 a 19.



Obrázek 18: Incidence CI-AKI podle AKIN kritérií v závislosti na načasování kontrolního odběru sérového kreatininu.

CI-AKI -kontrastem indukované akutní poškození ledvin, **Definice AKIN** - vzestup SCr > 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) nebo vzestup SCr > 50% nebo oligurie (diuréza < 0,5 ml/hod/ kg tělesné hmotnosti po dobu > 6 hodin)



Obrázek 19: Incidence CI-AKI podle kritérií CIN consensus panel v závislosti na načasování kontrolního odběru sérového kreatininu.

CI-AKI -kontrastem indukované akutní poškození ledvin, **Definice CIN consensus working panel** - vzestup SCr > 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) a/nebo vzestup SCr > 25%

Tento fakt je v souladu s dostupnou literaturou a zdůrazňuje nutnost odběru sérového kreatininu minimálně 48 hodin po podání radiokontrastní látky. Časnější odběr může nesprávně vyloučit významné množství nemocných, kteří ve skutečnosti prodělají CI-AKI. Přes výše zmíněná fakta se v klinické praxi s takovým přístupem setkáváme.

V současné době je stále nejčastěji užívána k diagnóze CI-AKI definice CIN consensus working panel. (13) Byla použita v celé řadě studií a také v práci Huberově, která patří mezi nejvýznamnější zabývající se profylaktickým použitím teofylinu v této oblasti. Proto byla zvolena jako rozhodující pro stanovení výskytu sekundárního výsledného ukazatele v naší intervenční studii.

Novější přístupy k diagnostice CI-AKI

Cystatin C

Jak bylo zmíněno výše, sériové stanovení sérového kreatininu doporučené k monitorování renálních funkcí po podání kontrastní látky může zejména v počátečních fázích rozvoje CI-AKI vést k přehlédnutí problému a na druhé straně neodůvodněně prodloužit hospitalizaci u pacientů, u kterých nakonec k rozvoji CI-AKI nedojde.

Cystatin C (Cyc) je senzitivnější než sérový kreatinin v záchytu akutních změn renálních funkcí. Předběžná data ukazují, že vzestup CyC dosahuje maxima do 24 hodin po aplikaci kontrastní látky. Nemáme dostatek klinických dat, která by potvrdila vztah mezi vzestupem CyC a budoucími závažnými nežádoucími příhodami.

Briguori a kolegové do své studie zařadili 410 nemocných s chronickým onemocněním ledvin podstupujících koronární nebo periferní angiografii a/nebo angioplastiku. SCr byl stanoven při vstupu do studie, za 24 a 48 hodin. CyC byl stanoven za 24 hodin po podání kontrastní látky. CI-AKI bylo definováno jako vzestup SCr $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 μ mol/l) za 48 hodin po aplikaci kontrastní látky. Hodnota vzestupu CyC signalizující riziko CI-AKI byla stanovena na $\geq 10\%$, kdy bylo dosaženo 100% negativní prediktivní hodnoty a 39% pozitivní prediktivní hodnoty. Jako výsledný ukazatel byla sledována mortalita za 12 měsíců a zhoršení renálních funkcí vyžadující hemodialýzu za 12 měsíců. Podle stanovených laboratorních limitů byli nemocní rozděleni do 3 skupin. Výsledky shrnuje tabulka 19.

Tabulka 19. Vztah mezi laboratorními hodnotami a závažnými klinickými příhodami za 12 měsíců v Briguorihho studii.

	Úmrtí nebo nutnost hemodialýzy za 12 měsíců	Relativní riziko úmrtí nebo hemodialýzy za 12 měsíců
Skupina 1	5,4%	-
Skupina 2	18,4%	2,52(1,17-5,41)
Skupina 3	29%	4,45 (1,72-11,54)

Skupina 1: nedosaženo limitu SCr ani CyC, Skupina 2: dosaženo limitu CyC, Skupina 3: dosaženo limitu CyC i SCr

Limit SCr: vzestup o $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) za 48 hodin po aplikaci kontrastní látky

Limit CyC : vzestup $\geq 10\%$ za 24 hodin po aplikaci kontrastní látky

SCr – sérový kreatinin, CyC – cystatin C

Cystatin C se tedy u nemocných s chronickým onemocněním ledvin ukázal být relevantním markerem časně diagnózy a prognózy CI-AKI. (64)

NGAL

Polští autoři v malé prospektivní studii měřili sérovou hladinu lipokalínu asociovaného s neutrofilní gelatinázou (NGAL) v séru a moči a hladinu jaterního typu proteinu vázajícího mastné kyseliny (L-FABP) v moči před PCI a 2,4,12 a 48 hodin po PCI u nemocných katetrizovaných pro nestabilní anginu pectoris. Zjistili významný vzestup sérového NGAL po 2 a 4 hodinách. NGAL a L-FABP v moči stoupaly podobným způsobem. Elevace přetrvávala do 48 hodin po výkonu. Sérový kreatinin se v průběhu studie významně nezměnil. Autoři uzavírají, že NGAL a L-FABP mohou být citlivými a časnými biomarkery poškození ledvin po PCI. Trvalé zvýšení NGAL a L-FABP může v této populaci vést k podezření na poškození renálních tubulárních buněk. (65)

RIFLE a AKIN klasifikace a CI-AKI

K diagnóze CI-AKI pomocí sériového odběru SCr můžeme použít i RIFLE a AKIN kritéria, byť tento přístup byl ve světové literatuře zatím minoritní. Endre a kolegové analyzovali údaje o provedených a probíhajících studiích týkajících se prevence nebo léčby akutního poškození ledvin (AKI) a kontrastem indukované nefropatie (CIN) respektive CI-AKI v letech 2005-2008. 56% studií zkoumajících CI-AKI používalo definici CIN consensus panel (vzestup SCR $\geq 25\%$ a/nebo \geq

44 $\mu\text{mol/l}$), 13% studií v tomto období použilo RIFLE a AKIN kritéria, ostatní pak kritéria vlastní nebo modifikovaná. (66)

Použití AKIN klasifikace vede pravděpodobně k vyššímu záchytu CI-AKI vzhledem k nižší hranici absolutního vzestupu SCr postačujícího k jeho diagnóze. Námí zjištěná data jsou s tímto faktem v souladu.

Rizikové faktory CI-AKI v intervenční studii, vztah k incidenci

Výskyt jakohokoliv ukazatele (stejně tak tedy i CI-AKI) je zásadně ovlivněn vstupním rizikovým profilem studovaného vzorku. Vliv použité definice jsme pojednali výše.

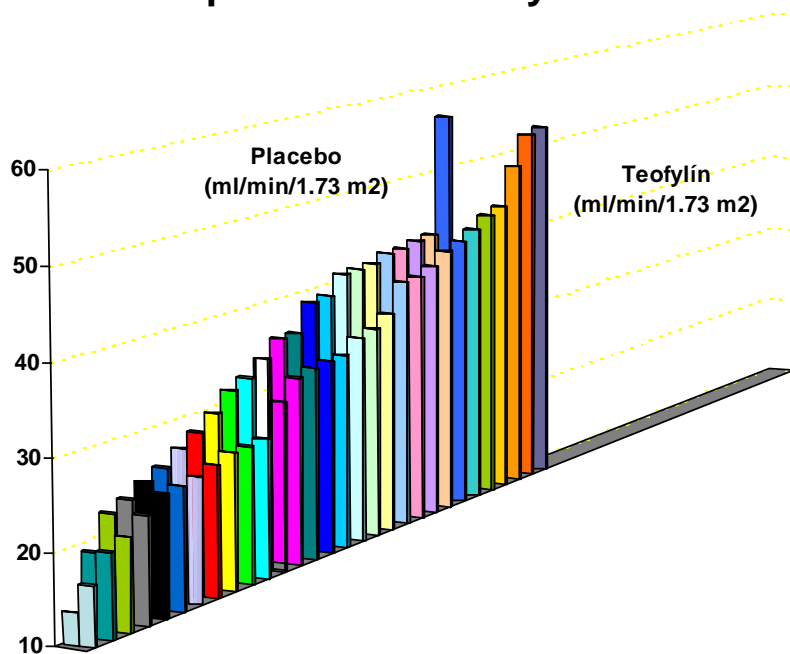
V literatuře zabývající se CI-AKI je v poslední době místo pojmu rizikový faktor upřednostňován pojem rizikový marker. Rizikový faktor v současné době chápeme jako příčinný činitel způsobující vlastní chorobu, který je nezávislý na ostatních vlivech a jehož léčba vede ke snížení výskytu této choroby. Marker má na rozdíl od rizikového faktoru k vlastní chorobě volnější vztah. Jeho přítomnost ukazuje na zvýšené riziko jejího vzniku. Velká řada prediktorů CI-AKI je neovlivnitelná a jejich vztah k rozvoji CI-AKI není jednoznačně kauzální. (67)

Mezi nejdůležitější rizikové markery CI-AKI patří chronické onemocnění ledvin, diabetes mellitus, volumová deplece, vysoký věk, současné užití nefrotoxických léků, hypotenze a oběhová nestabilita s nutností použití intraaortální balonkové kontrapulzace, vysoká dávka kontrastní látky a anemie.

Vstupní glomerulární filtrace je ukazatelem ztráty nefronů a renální parenchymové funkce. Riziko CI-AKI je zvýšené zejména při snížení odhadnuté glomerulární filtrace pod $60 \text{ ml min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$. (13)

V naší intervenční studii měli všichni nemocní odhadnutou glomerulární filtraci (eGFR) nižší než $60 \text{ ml min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, tři čtvrtiny měly chronické onemocnění ledvin s odhadnutou glomerulární filtrací nižší než $40 \text{ ml min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ a čtvrtina z nich měla odhadnutou glomerulární filtraci nižší než $20 \text{ ml min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$. (obrázek 20)

eGFR v placebové a teofylinové větvi



Obrázek 20: Odhadnutá glomerulární filtrace v placebové a léčebné větvi intervenční studie. Levý sloupec zobrazuje eGFR nemocných v placebové větvi, pravý sloupec eGFR ve větvi teofylinové. eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace dle MDRD kritérií.

Dalším významným rizikovým markerem CI-AKI je diabetes mellitus. Sám o sobě není nezbytnou podmínkou rozvoje CI-AKI, ale násobí riziko jeho rozvoje, zejména u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. (68) Diabetes mellitus byl v naší intervenční studii zastoupen často, v kontrolní skupině v 80% a v teofylinové v 71% případů, jeho výskyt se mezi skupinami významně nelišil. Z pohledu věku, dalšího neovlivnitelného markeru CI-AKI, byl námi studovaný výběr v intervenční studii zatížen také vysokým rizikem. Tři čtvrtiny účastníků byly starší 70 let. Na druhou stranu nemocní se zjevnou deplecí tekutin nebyli do naší práce zařazováni (vzhledem k dobré klinické praxi i vylučujícímu kritériu), nebyli zařazeni ani nemocní s oběhovou nestabilitou a hypotenzí.

Teofylin v prevenci akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem

V prevenci CI-AKI bylo zvažováno použití celé řady strategií. V současné době je doporučováno použití minimálního nutného množství izo nebo nízkoosmolární kontrastní látky a parenterální hydratace normálním fyziologickým roztokem nebo bikarbonátem sodným. (25,26)

Evidence podporující preventivní použití farmak není silná; nicméně N-acetylcystein byl dlouho považován za pravděpodobně účinný a byl ověřován řadou studií. (24, 68-71) Zcela recentní velká brazilská randomizovaná studie ACT zahrnula 2308 nemocných. Neprokázala preventivní efekt 1200 mg N-acetylcysteinu 2x denně na výskyt CI-AKI oproti placebo a tím silně zpochybnila postavení tohoto léku v této indikaci. (Berwanger O. American Heart Association Scientific Sessions 2010, Chicago II, November 15 2010 – nepublikovaná data) (72)

Jak již bylo zmíněno v úvodu, renální vazokonstrikce, jeden ze základních faktorů podmiňujících rozvoj CI-AKI, je částečně zprostředkována adenosinem. Bylo prokázáno, že teofylin jako neselektivní antagonist adenosinu brání poklesu GFR po podání kontrastní látky u zvířat. (16)

Dávka studovaného léku

Námi použitá dávka 200 mg teofylinu byla odvozena z předchozích studií, kdy teofylin byl účinný v dávkách 2,1 mg/kg intravenózně, resp. 2,6 mg/kg intravenózně nebo 2,88 mg/kg perorálně při 90% gastrointestinální absorpci. (11)

Předchozí teofylinové studie

Dosud zveřejněné klinické studie hodnotící roli teofylinu v prevenci CI-AKI u lidí mají řadu omezení. Mezi ně patří malý počet zařazených subjektů, rozdíly v množství a načasování podání léku, rozdíly v typu použité kontrastní látky, způsobu hydratace a v definici CI-AKI. Huber a spolupracovníci do své studie zařadili 100 pacientů podstupujících koronarografii. Vstupní charakteristiky placebové (n=50) a teofylinové (n=50) větve byly srovnatelné včetně vstupního kreatininu ($152 \pm 61 \mu\text{mol/l}$ vs. $146 \pm 36 \mu\text{mol/l}$; $p=0.41$). Teofylin významně redukoval incidenci CIN (4% vs. 20%; $p=0.0138$). V placebové větvi došlo k významnému vzestupu sérového kreatininu 48 hodin po koronarografii na rozdíl od větve teofylinové. (11) Ve studiích Abizaida et al. a Dussola et al. nemělo přidání teofylinu k intravenózní hydrataci žádný přínos. (73,74) Ve studii Baskurta a kolegů byl teofylin účinný v prevenci CI-AKI u nemocných s chronickým onemocněním ledvin podstupujících angiografické procedury v kombinaci s N-acetylcysteinem. (75)

Přehled teofylinových studií v prevenci CI-AKI a srovnání s našimi daty přináší tabulka 22.

Metaanalýzy teofylinových studií

V Bagshawově metaanalýze devíti randomizovaných studií byl zachycen trend ke snížení výskytu CIN u nemocných léčených teofylinem. (59)

Jiná metaanalýza provedená Ixem a kolegy zahrnuje sedm studií. Vycházela z prací publikovaných v letech 1994-2003 a podmínky zahrnutí studií do analýzy byly následující: prospektivní, randomizovaná a kontrolovaná studie zahrnující nemocné s intraarteriálním i intravenózním podáním kontrastní látky pro diagnostické a terapeutické výkony, teofylin nebo aminofylín musel být podán před aplikací radiokontrastní látky a sérový kreatinin stanoven před aplikací radiokontrastní látky a minimálně 48 hodin po její aplikaci.

Celkově metaanalýza zahrnuje 480 nemocných, velikost jednotlivých studií kolísá mezi 39 a 100 nemocnými.

Nemocní zařazení do Ixovy metaanalýzy měli srovnatelné hladiny sérového kreatininu v teofylinových a placebových větvích (125,5 $\mu\text{mol/l}$ vs. 123,7 $\mu\text{mol/l}$). Vzestup sérového kreatininu byl v placebových větvích o 11,5 $\mu\text{mol/l}$ (5,3-19,4 $\mu\text{mol/l}$, interval spolehlivosti 95%; $p=0,004$) vyšší. Při započtení pouze dvojité slepých a placebem kontrolovaných studií činil tento rozdíl 17,5 $\mu\text{mol/l}$. Nadále zůstává otázkou, zda toto zlepšení renálních funkcí může mít reálný klinický dopad. (15)

Srovnání naší intervenční studie a přechozích teofylinových studií

Vzhledem k heterogenitě protokolů, použití různých definic CI-AKI, různých způsobů hydratace, různých typů kontrastních látek i způsobů aplikace kontrastní látky (intravenózní vs. intraarteriální) a nedostupnosti zdrojových dat není možné statisticky porovnat naši práci s Ixovou metaanalýzou. Tabulky 22 a 23 mohou ale ilustrovat určité trendy. Náš soubor byl pravděpodobně rizikovější stran věku, zastoupení diabetiků, žen a vstupní sérové hladiny kreatininu. Naopak méně rizikový byl z pohledu množství použité kontrastní látky a jejího typu (nízkoosmolární).

Tabulka 22. Přehled teofylinových studií v prevenci CI-AKI, srovnání s našimi daty.

Autor	n	Profil účastníků		Procedura	Kontrastní látka	Primární endpoint
		SCr (μmol/l)	DM (%)			
Abizaid	40	168,0	55	KG	Hexabrix (neionická)	Vzestup SCr ≥ 25% za 48 hodin
Erley	39	106,1	17	CT nebo angiografie	Iopromid (neionická)	Změna GFR za 48 hodin pomocí inulinu
Erley	80	159,1	30	CT nebo angiografie	Iopromid (neionická)	Vzestup SCr ≥ 44,2 μmol/l kdykoliv do 72 hodin
Huber	100	150,2	31	KG	Iomeprol	Vzestup SCr ≥ 44,2 μmol/l za 48 hodin
Kapoor	70	106,2	100	KG	Diatrizoát (ionická)	Vzestup SCr ≥ 25% za 48 hodin
Katholi	93	114,9	18	KG	Iopamidol (neionická) Diatrizoát (ionická)	Změna CrCl (12 hodinový sběr moči) za 48 hodin
Kolonko	58	88,4	0	i.v. aplikace	Uropolin (ionická)	Změna SCr za 24 hodin
Naše práce	56	180,3	66	KG/PCI	Iodixanol	Změna SCr za 48 hodin

SCr – průměrná vstupní hodnota sérového kreatininu souboru, DM – diabetes mellitus, KG – koronarografie, GFR – glomerulární filtrace, PCI – perkutánní koronární intervence

Tabulka 23. Srovnání Ixovy metaanalýzy teofylinových studií v prevenci CI-AKI a naší práce.

	Metaanalýza teofylinových studií	Naše práce
Průměrný věk (roky)	60 (41-75)	75 §
Ženy (%)	23 (9-33)	39
Diabetes mellitus (%)	46 (0-100)	66
Vstupní SCr (μmol/l)	123,7 (88,4-185,6)	180,3 ± 45,0
Množství kontrastní látky (průměr v ml)	134 (78-261)	94 ± 36

§ - medián, SCr – sérová hladina kreatininu

V námi studovaném souboru nemocných vysoce rizikových stran rozvoje CI-AKI nemělo podání teofylinu vliv na změnu sérového kreatininu ani na výskyt CI-AKI. Ačkoliv se na negativním výsledku mohl podílet nižší než očekávaný výskyt zhoršení renálních funkcí po podání kontrastní látky a malá velikost studovaného souboru, není možno na základě námi zjištěných dat podání teofylinu v prevenci CI-AKI doporučit.

Další faktory ovlivňující výskyt CI-AKI v intervenční studii

Incidence zhoršení renálních funkcí byla v naší práci nižší, než bylo možno očekávat podle vstupních dat a zastoupení rizikových faktorů CI-AKI. Tento fakt lze přisoudit několika faktorům. Mezi ně patří:

- 1) množství kontrastní látky použité při koronarografii a/nebo PCI
- 2) typ použité kontrastní látky při koronarografii a/nebo PCI
- 3) absence pacientů se STEMI léčených přímou PCI
- 4) důsledná parenterální hydratace

1) Množství použité kontrastní látky:

Předchozí multivariantní analýzy ukázaly, že množství podané kontrastní látky je nezávislý rizikový faktor CI-AKI a to zejména v rizikové populaci. (9,40) CIN consensus panel doporučuje, že u pacientů s glomerulární filtrací nižší než $60 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ by dávka kontrastní látky neměla

přesahovat 100 ml. (13) Na rozdíl od jiných studií bylo v té naší použito menší množství kontrastní látky; riziko zhoršení renálních funkcí bylo tedy sníženo.

Praktický je tzv. Cigarroa kvocient (definice – viz kapitola Metodika). V poslední době je používán pojem maximální povolená dávka kontrastu, anglicky maximum allowable contrast dose (MACD). MACD je vypočítána jako $5\text{ml} \times \text{tělesná hmotnost (kg)} / \text{SCr (mg/dl)}$. Její překročení je provázáno zvýšeným zvýšeným rizikem CI-AKI (41,42)

Brown a kolegové sledovali v letech 2000-2008 skupinu 10 065 konsekutivních nemocných, kteří podstoupili PCI. Ve 20 % případů bylo zachyceno překročení MACD. Vliv překročení doporučené dávky kontrastní látky na výskyt relativního rizika CI-AKI v této studii zobrazuje tabulka 24. (42)

Tabulka 24. Vliv překročení maximální povolené dávky kontrastu (MACD) na výskyt CI-AKI ve studii Browna et al.

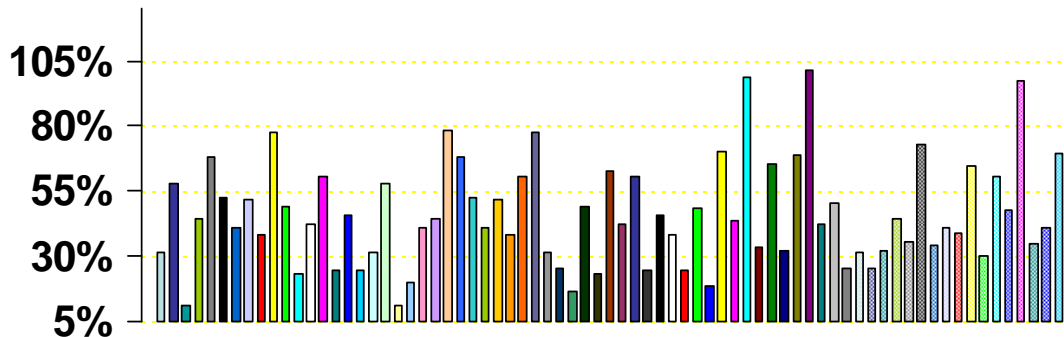
Násobek MACD	1,0-1,5	1,5-2,0	>2.0
Relativní riziko CI-AKI	1,6 (1,29-1,97)	2,02 (1,45-1,81)	2,94 (1,93-4,48)

MACD – maximum allowable contrast dose (maximální povolená dávka kontrastu)

$\text{MACD} = 5\text{ml} \times \text{tělesná hmotnost (kg)} / \text{SCr (mg/dl)}$

$\text{SCr (mg/dL)} \text{ je vypočítána jako } \text{SCr (}\mu\text{mo/l)} / 88,4$

Množství podané kontrastní látky ve vztahu k MACD



Obrázek 22. Množství podané kontrastní látky ve vztahu k maximální povolené dávce kontrastu (MACD)

Jednotlivé sloupce reprezentují procentuální podíl podané dávky kontrastní látky k vypočítané maximální povolené dávce u jednotlivých subjektů hodnocení.

Nízkou spotřebu kontrastní látky ve vztahu k MACD v naší intervenční studii dokumentuje obrázek 22. Podaná dávka kontrastu zpravidla nedosahovala 100% MACD, medián činil 42%. Jelikož námi sledovaní nemocní byli velmi riziková stran rozvoje CI-AKI, operátoři se snažili omezit množství podané KL na minimum.

Tabulka 25 srovnává dříve publikované studie zabývající se prevencí CI-AKI z pohledu vstupního kreatininu a množství podané kontrastní látky. Ukazuje, že některé studie se paradoxně zaměřují na preventivní efekt léku a zároveň jsou pacienti v nich zařazení vystaveni vysoké zátěži kontrastem.

Tabulka 25. Přehled vybraných randomizovaných studií v prevenci CI-AKI s ohledem na rizikový profil a spotřebu kontrastní látky.

Autor a odkaz	Rok	Počet pacientů	Vstupní S-Cr (μmol/l)	Průměrná spotřeba kontrastu (ml)	Incidence CI-AKI (%)
Marenzi ¹²	2006	354	94 †	274 ± 113	33
Huber ¹¹	2003	100	152 ± 61	217 ± 95	20
Aspelin ³¹	2003	129	132 ± 47	162 ± 82	3.1 (26.2) ‡
Manske ⁷⁶	1990	59	522	30 - 50	25 - 50
Naše studie	2007	56	182 ± 52 †	94 ± 35 †	5.4

S-Cr – sérový kreatinin

† medián

‡ iodixanolová skupina (iohexolová skupina)

† placebová skupina

2) Typ použité kontrastní látky:

Poškození ledvinných funkcí po podání jodové kontrastní látky (KL) bylo poprvé popsáno před více než 50 lety. Dříve byly používány deriváty pyridinu obsahující dva jodové anionty, později deriváty kyseliny benzoové obsahující anionty tři. Jednalo se o ionické monomerní sloučeniny označované jako **hyperosmolární kontrastní látky** (anglicky hyper-osmolar contrast media - **HOCM**), protože měly osmolalitu až 8x vyšší než lidská plasma. Mezi nejznámější představitele patřily *diatrizoát, ioxithalamát a iothalamát*.

K vyvinutí KL s nižší osmolalitou (bez snížení obsahu jódu) bylo zvoleno několik postupů. Osmolalita závisí na množství molekul v roztoku a to může být sníženo syntézou neionických látek, které v roztoku nedisociují, nebo syntézou dimerických molekul, které obsahují 2 jádra kyseliny benzoové. Tyto látky jsou nazývány **nízkoosmolární kontrastní látky** (anglicky low-osmolar contrast media – **LOCM**). K neionickým monomerům v rámci LOCM patří *iohexol, iopamidol, iopentol, iopromid, iomeprol, iobitridol a ioversol*. K ionickým dimerům mezi LOCM patří *ioxaglát*. **Iodixanol** je označován jako **izoosmolární kontrastní látka** (anglicky isosmolar contrast medium – **IOCM**). Jedná se o neionický dimer se stejnou osmolalitou jako plasma při všech koncentracích jódu.

Na nefrotoxicitu KL má kromě osmolality pravděpodobně vliv také to, zda jsou tyto ionální či neionální a dále obsah jódu a viskozita. Přes četné diskuse není vliv těchto faktorů v současné době dostatečně znám. Viskozita KL je navíc závislá na teplotě a klesá při zahřátí. (77)

V posledních letech se preventivní studie CI-AKI v oblasti kontrastních látek zaměřily na porovnání izoosmolárního iodixanolu a hypoosmolárních KL. (78-83)

Výsledky šesti randomizovaných kontrolovaných studií jsou velmi heterogenní. Ve studiích NEPHRIC a RECOVER vedlo podání iodixanolu k nižšímu výskytu CI-AKI oproti iohexolu respektive ioxaglátu. Ostatní studie skončily negativně nebo neutrálně. (10)

V Aspelinově studii NEPHRIC vedlo podání iodixanolu při radiokontrastní proceduře k menšímu vzestupu SCr oproti hypoosmolárnímu iohexolu. Incidence CI-AKI v souboru diabetiků s chronickým poškozením ledvin činila v iodixanolové větvi 3,1% oproti 26% ve větvi iohexolové ($p=0,002$). Maximální vzestup SCr v této studii se také významně lišil mezi iodixanolovou a iohexolovou větví ($48,6 \mu\text{mol/l}$ 0,55 vs. $12,4 \mu\text{mol/l}$; $p=0,001$). (31)

Proto byl Iodixanol zvolen i v naší intervenční studii. Skutečnost, že SCr se po podání kontrastní látky významně nezvýšila, je v souladu s výše zmíněnou studií.

3) Absence pacientů přijatých pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI):

Pacienti s akutním STEMI podstupující přímou PCI jsou vystaveni vyššímu riziku CI-AKI než pacienti podstupující výkon elektivní nebo časný a to bez ohledu na vstupní SCr. (12)

Tato podskupina nemocných nebyla začleněna do naší studie pro nepřijatelné zpoždění revaskularizace způsobené podáním studijní medikace. Takové zpoždění by bylo v rozporu s národními a mezinárodními doporučenými postupy a dobrou klinickou praxí. (84)

4) Hydratace:

Volumexpanze a léčba dehydratace patří mezi základní postupy v prevenci CI-AKI. Dostatečná diuréza 6 hodin po výkonu ($>150 \text{ ml/hod}$) byla ve studii PRINCE spojena s nižším výskytem CI-AKI. (28) Nejvhodnější je podání izotonického fyziologického roztoku nebo izotonického bikarbonátu sodného. (25,26)

Podání bikarbonátu sodného vede k alkalizaci tubulární moči a tím k ochraně před poškozením ledvin volnými radikály. Brar a kolegové publikovali v roce 2009 metaanalýzu 14 studií porovnávajících efekt bikarbonátu sodného s fyziologickým roztokem. Celkově bylo zahrnuto 2290 subjektů. Byla zaznamenána velká heterogenita mezi studii, která závisela především na jejich velikosti. Ve velkých studiích se nejevilo podání bikarbonátu jako lepší než podání fyziologického roztoku (relativní riziko 0,85 při 95% intervalu spolehlivosti 0,63-1,16). Malé studie byly heterogenní a častěji zatížené metodologickými chybami. Prokázaly prospěch bikarbonátu sodného (relativní riziko 0,50 při 95% intervalu spolehlivosti 0,27-0,93). (85)

Již dříve bylo prokázáno, že parenterální podání tekutin je v prevenci CI-AKI lepší než perorální. Je zajímavé zmínit, že základní práce porovnávající parenterální a perorální hydrataci

v prevenci CI-AKI byla publikována v roce 2003 a zahrnuje **53 nemocných**. 27 z nich obdrželo kontinuální infúzi fyziologického roztoku rychlostí 1 ml/kg/hodinu 12 hodin před a 12 hodin po srdeční katetrizaci. 26 nemocných bylo hydratováno perorálně. Průměrná vstupní hladina kreatininu byla $106 \pm 28 \mu\text{mol/l}$. Výskyt CI-AKI (definovaného jako vzestup $\text{SCr} \geq 44,2 \mu\text{mol/l}$ za 48 hodin) se mezi skupinami významně lišil (v absolutních číslech 1 vs. 9; $p = 0,005$). (25)

Zda je však podání kontinuální infúze lepší než rychlý bolus fyziologického roztoku těsně před výkonem nebo v průběhu výkonu, zůstává nejasné. (10)

V naší studii byla parenterální hydratace podle protokolu podána všem subjektům v den radiokontrastní procedury a vedla ke statisticky vyššímu příjmu a výdeji tekutin v porovnání s hydratací perorální. Starší pacienti jsou náchylní k dehydrataci a pouze perorální příjem tekutin u nich nedokáže účinně bránit CI-AKI. Námi zvolená rychlá infúze fyziologického roztoku těsně před koronarografií/PCI následovaná kontinuální 24 hodinovou infúzí redukovanou rychlostí po výkonu se ukázala jako bezpečná. Enddiastolický tlak v levé komoře srdeční (LVEDP) dosahující v průměru horní meze normy, nízký výskyt zhoršení srdečního selhání s nutností aplikace intravenózních diuretik zcela bez nutnosti intubace a umělé plicní ventilace tento fakt dokazují. Obdobný postup by mohl zkrátit trvání hospitalizace a její náklady v porovnání s konvenčně užívanou kontinuální infúzí 12 hodin před a po radiologické proceduře. (25)

Omezení intervenční studie

Omezením práce je množství zařazených pacientů. Zvažovaný počet subjektů musel korespondovat s předpokládanými počty rizikových nemocných podstupujících invazivní vyšetření srdce na našem pracovišti, s možnostmi našeho týmu, lůžkovou kapacitou a podobně. Statistikem navržený počet nemocných byl dodržen a mírně navýšen.

Velikost studovaného vzorku nedovolila porovnat obě léčebné skupiny z hlediska incidence CI-AKI. Na druhou stranu byla dostatečná k porovnání vzestupu sérového kreatininu.

Je třeba připomenout, že velká většina ve světové literatuře dostupných studií zabývajících se CI-AKI je omezena malým počtem nemocných. Ve výše zmíněné Ixově metaanalýze kolísá počet zařazených subjektů v jednotlivých teofylinových studiích mezi 39 a 100 nemocnými. Jelikož naše práce dodržovala standardní metodiku načasování kontrolních odběrů a definic CI-AKI, nefarmakologické prevence CI-AKI, byla prospektivní, randomizovaná a placebem kontrolovaná, jsou její výsledky dobře použitelné v potenciálních příštích metaanalýzách a souhrnných pracích.

Podskupina nemocných se STEMI léčeným přímou PCI nebyla do naší studie zahrnuta a tento fakt vedl ke snížení incidence CIN.

Průřezová studie

V rámci disertační práce byla provedena analýza 203 konsekutivních nemocných, kteří podstoupili přímou perkutánní koronární intervenci pro STEMI na našem pracovišti v období jednoho kalendářního roku.

CI-AKI je častou komplikací primární PCI provedené pro akutní infarkt myokardu dokonce i u nemocných s normálními vstupními renálními funkcemi. Jeho vznik je sdružen se zvýšením mortality a nárůstem komplikací vzniklých za hospitalizace i dalších následných nežádoucích příhod. (12)

Pro stanovení diagnózy CI-AKI je rozhodující vývoj SCr mezi vstupním a kontrolním odběrem. Vstupní odběr byl k dispozici u všech nemocných, kontrolní odběr se podařilo zaznamenat u 88,9% nemocných, což umožnilo dostatečnou reprezentativnost dalších analýz. Lze předpokládat, že časový odstup mezi vstupním vyšetřením a kontrolním odběrem SCr s průměrnou hodnotou $53,7 \pm 25,2$ hodin a mediánem 48 hodin vedl k záchytu velké většiny případů CI-AKI. Ve dvou nejužívanějších definicích CI-AKI je doporučován interval 48 hodin.

Pokud hodnotíme rizikové faktory CI-AKI a vstupní data nemocných, zjišťujeme, že poměrně velká část z nich neměla významné omezení renálních funkcí - 62% mělo vstupní odhadnutou glomerulární filtraci vyšší než $60 \text{ ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$. Je možno připomenout, že v naší intervenční studii zkoumající efekt teofylinu měli všichni nemocní odhadnutou glomerulární filtraci pod $60 \text{ ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$. Naopak velký podíl nemocných (27,1%) měl další významný rizikový faktor CI-AKI, srdeční selhání. 9,9% nemocných bylo v kardiogenním šoku a u 2% nemocných si oběhová situace vyžádala zavedení intraaortální balónové kontrapulzace.

Incidence CI-AKI

Incidence CI-AKI ve studovaném souboru vyšla shodně při použití definice CIN Consensus Panel i novější definice AKIN. Vzhledem k tomuto faktu jsme jako nemocné s rozvojem CI-AKI označili ty, kteří splňovali jednu, druhou nebo obě definice, přičemž k diskrepanci mezi oběma definicemi došlo pouze ve 2 případech.

Incidence CI-AKI u nemocných podstupujících primární PCI v současné běžné klinické praxi byla poměrně vysoká (12,3%). Z literárních údajů víme, že incidence CI-AKI u nemocných podstupujících elektivní koronarografii a/nebo PCI dosahuje 1-2%. (9) Můžeme shrnout, že riziko této komplikace u nemocných léčených pro STEMI je tedy o řád vyšší.

Incidence CI-AKI v našem souboru byla nižší než v základní studii Marenziho, která na problematiku CI-AKI při primární PCI upozornila **(12,3% vs. 19%)**. (12) Z metodických důvodů není

možno při absenci znalosti zdrojových dat soubory přímo porovnávat, ale můžeme konstatovat zjevný rozdíl v množství podané kontrastní látky. (tabulka 26)

Tabulka 26. Porovnání základních charakteristik naší studie a studie Marenziho z roku 2004

	Naše data CI-AKI+	Naše data CI-AKI-	Marenzi CI-AKI+	Marenzi CI-AKI-
Počet subjektů	25	178	40	168
Věk – roky	69 ± 13	62 ± 12	67 ± 12	61 ± 11
Diabetes mellitus - počet (%)	10 (40)	58 (32,6)	3 (7)	20 (12)
Sérová hladina kreatininu (μmol/l)	110 ± 39	107 ± 46	106	88,4
eGFR (ml min⁻¹(1.73 m²)⁻¹)	62 ± 26	66 ± 19	61 ± 19	80 ± 24
Ejekční frakce LK srdeční	40 ± 12	49 ± 14	41 ± 11	51 ± 9
Objem kontrastní látky (ml)	186 ± 45	171 ± 40	378 ± 200	286 ± 125

eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace dle MDRD kritérií, v Marenziho studii clearance kreatininu odhadnutá dle Cockcroft-Gaultovy formule

CI-AKI + - skupina nemocných s rozvojem CI-AKI po primární PCI

CI-AKI - - skupina nemocných bez rozvoje CI-AKI po primární PCI

Porovnáme-li parametry sdružené s výskytem CI-AKI v obou výše zmíněných souborech, zjišťujeme, že některé jsou shodné: věk, nutnost intraaortální balonové kontrapulzace, snížená ejekční frakce LK srdeční. Jiné se vyskytují pouze v práci Marenziho: akutní infarkt myokardu přední stěny, množství kontrastu nad 300 ml. Některé se naopak vyskytují pouze v práci naší: ženské pohlaví, srdeční selhání IV třídy dle Killipa a postižení kmene levé věnčité tepny. Vzhledem k absenci provedení multivariantní analýzy našeho souboru některé prediktory CI-AKI nemusí být navzájem nezávislé. Například postižení kmene levé věnčité tepny, srdeční selhání Killip IV (kardiogenní šok), nízká ejekční frakce levé komory a nutnost intraaortální balonové kontrapulzace mohou být sdruženy u rozsáhlého infarktu myokardu přední stěny srdeční.

Námi zjištěná data ukazují, že CIN Risk Score dokáže poměrně přesně predikovat rozvoj CI-AKI i u nemocných podstupujících primární PCI pro STEMI. Tento jednoduchý skórovací systém může pomoci odhadnout zvláště rizikovou skupinu nemocných a vést k aplikaci proveditelných preventivních opatření při pPCI, zejména ke snaze o aplikaci minimálního množství kontrastní látky.

Množství podané kontrastní látky

Jak již bylo uvedeno výše, množství podané kontrastní látky bylo v našem souboru nižší než v Marenziho studii. K překročení maximální povolené dávky (MACD) došlo pouze u 6 subjektů. Malá velikost této podskupiny pak mohla vést ke statisticky nevýznamnému rozdílu ve výskytu CI-AKI oproti podskupině bez překročení MACD. V italské práci bylo publikováno, že množství podané kontrastní látky zvyšuje riziko CI-AKI u nemocných podstupujících primární PCI. (86)

Nemocní s rozvojem CI-AKI neměli v našem souboru významně vyšší spotřebu kontrastní látky než ti bez rozvoje CI-AKI.

Abychom posoudili vliv množství podané kontrastní látky na rozvoj CI-AKI v nejrizikovější podskupině našeho souboru, vyčlenili jsme 56 subjektů, které měly nemoc kmene levé věnčité tepny, srdeční selhání třídy Killip IV a vstupní ejekční frakci levé komory srdeční nižší než 40%. Po zhodnocení rozložení dávek kontrastní látky jsme tuto podskupinu rozdělili na nemocné, kde podané množství KL překročilo 50% povolené dávky (MACD), a na nemocné, kde množství KL 50% MACD nepřekročilo. Ani zde nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu CI-AKI mezi oběma výše zmíněnými skupinami. (tabulka 27)

Tabulka 27. Vliv dávky kontrastní látky na výskyt CI-AKI u nemocných s postižením kmene levé věnčité tepny, srdečním selháním Killip IV a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční.

Množství podané kontrastní látky	≤ 50% MACD (n=21)	> 50% MACD (n=35)	p
Výskyt CI-AKI	4 (19%)	11 (31%)	0,37

MACD – maximum allowable contrast dose (maximální povolená dávka kontrastu)

Je tedy možno se domnívat, že vznik CI-AKI nebyl v rozhodující míře podmíněn spotřebou kontrastní látky, ale jinými faktory, jako jsou věk, pohlaví, rozsah akutního infarktu myokardu a jeho dopad na hemodynamický stav nemocných.

Vliv CI-AKI na hospitalizační mortalitu a morbiditu

V naší práci byla jednoznačně prokázána vyšší hospitalizační mortalitu u nemocných s CI-AKI, tato byla zhruba šestinásobná oproti nemocným bez rozvoje CI-AKI. Rozvoj CI-AKI byl také častěji sdružen s výskytem maligních komorových arytmií. U dalších arytmiických, mechanických a

krvácivých komplikací byl zachycen pouze trend k vyššímu výskytu u nemocných s CI-AKI. Tento fakt může být ovlivněn malými počty nemocných, u kterých k rozvoji těchto komplikací došlo.

Omezení průřezové studie

Tato průřezová studie je omezena retrospektivní povahou svého vzniku. Množství kontrastní látky bylo stanovováno s přesností na 50 ml podle vykázaných balení kontrastní látky. Sledování mortality a závažných nežádoucích příhod je omezen na dobu hospitalizace. Mortalitní data jsou na druhou stranu ověřena pomocí centrálního národního registru kardiovaskulárních intervencí.

Další postupy zvažované v prevenci CI-AKI

Na poli CI-AKI je každoročně publikováno velké množství originálních i přehledových prací. Cílem této kapitoly je shrnout v poslední době zveřejněné poznatky s vědomím, že jejich další zkoumání, použití nebo zařazení do léčebných algoritmů v současné době není možno jednoduše předjímat.

Prostaglandiny

Je více než 30 let známo, že prostaglandiny lokálně produkované zejména v dřeni ledvinné hrají významnou roli v regulaci průtoku krve ledvinami. Kyselina arachidonová uvolňovaná z fosfolipidů je konvertována cyklooxygenázou 1 a 2 (COX-1 konstitučně, COX-2 inducibilně) na PGI₂ (prostacyklin), PGE₂, PGF₂ a tromboxan A₂. Prostaglandiny vstupují do tubulárního lumen facilitovaným transportem a jsou částečně reabsorbovány z moči v distálním nefronu. Mají důležitou roli v udržování dostatečného průtoku krve v zevní dřeni ledvinné. Ischémie, vasokonstrikce, noradrenalin nebo angiotensin II vyvolávají zvýšenou syntézu prostaglandinů v ledvinách a tato moduluje renální vaskulární rezistenci, přičemž převažuje vazodilatační efekt PGI₂ a PGE₂ nad

vazokonstrikčním efektem PGF2 a tromboxanu. U diabetiků ztrácejí navíc COX-1, COX-2 a endoteliální izoforma syntázy oxidu dusnatého svou normální regulaci. (87)

Spargias a spolupracovníci publikovali v roce 2009 randomizovanou, dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou studii. Zařazeno bylo 208 nemocných podstupujících koronarografii a/nebo intervenci se SCr vyšším než 124 $\mu\text{mol/l}$. Polovina nemocných obdržela periprocedurálně analog prostacyklinu iloprost. CI-AKI byla definována dle CIN consensus panel. Výskyt CI-AKI byl významně vyšší v placebové skupině (22% vs. 8%; $p=0.005$). Autoři v klinické perspektivě shrnují základní informaci z této studie, totiž možnost, že CI-AKI můžeme zabránit jiným mechanismem než expanzí volumu nebo antioxidačním efektem. Pro klinické použití zůstává jedinou preventivní strategií v této době důsledná hydratace. (88)

Kombinace léčiv

Brown a kolegové publikovali v roce 2009 metaanalýzu 10 studií, ve kterých byl hodnocen vliv kombinace N-acetyl cysteinu a bikarbonátu sodného v prevenci CI-AKI. CI-AKI bylo definováno kritérii CIN concensus working panel. Kombinace dvou výše zmíněných léčiv vedla ke snížení relativního rizika CI-AKI o 35%. Tato kombinace nevedla ke snížení nutnosti hemodialyzační léčby. Autoři navrhuje, že kombinovaná profylaxe by měla být zvážena u všech rizikových nemocných podstupujících vyšetření s použitím radiokontrastní látky. (89)

Shavit a kolegové porovnali dvě preventivní strategie. 93 nemocných s chronickým onemocněním ledvin 3. a 4. stádia podstupující srdeční katetrizaci bylo náhodně rozděleno na 2 skupiny se shodnými vstupními charakteristikami. 42 subjektů obdrželo kontinuální infúzi izotonického fyziologického roztoku v kombinaci s perorálním N-acetylcysteinem a 51 infúzi bikarbonátu sodného. Výskyt CI-AKI definovaného dle kritérií AKIN se mezi oběma léčebnými větvemi nelišil. (8,4% vs. 9,8%; $p= 0,23$). Autoři uzavírají, že infúze bikarbonátu se neukázala jako efektivnější než kombinace fyziologického roztoku a N-acetylcysteinu. (90)

Probucol

Čínští autoři Yin a spolupracovníci publikovali v roce 2009 prospektivní studii hodnotící preventivní efekt probucolu u nemocných katetrizovaných pro nestabilní anginu pectoris. 103 nemocných obdrželo 500 mg probucolu 2x denně a 102 nemocných placebo. Všichni zařazení nemocní byli hydratováni kontinuální infúzí fyziologického roztoku. Výskyt CI-AKI se mezi probucolovou a placebovou větví významně nelišil, byl ale zachycen významný rozdíl ve vzestupu sérového kreatininu po podání kontrastu mezi oběma skupinami. (13,49 +/- 19,61 $\mu\text{mol/l}$ vs. 22,50 +/- 18,31 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0.001$). (91)

Trimetazidin

Turečtí autoři Onbasili a kolegové zkoumali účinek trimetazidinu u 82 nemocných s chronickým onemocněním ledvin podstupujících koronarografii a/nebo PCI. Vstupní hladina SCr byla srovnatelná mezi placebovou a trimetazidinovou větví (111 vs. 116 $\mu\text{mol/l}$). Všichni účastníci dostali 24hodinovou kontinuální infúzi fyziologického roztoku rychlostí 1 ml/hod/kg hmotnosti. 42 z nich dostalo placebo a 40 trimetazidin v dávce 20 mg 3x denně se započítím minimálně 48 hodin před invazívním vyšetřením. CI-AKI podle definice CIN consensus panel se vyskytlo u 16,6% nemocných v placebové a 2,5% nemocných v trimetazidinové větvi ($p < 0,05$). Autoři shrnují, že u nemocných s preexistujícím chronickým onemocněním ledvin je v prevenci CI-AKI trimetazidin v kombinaci s kontinuální infúzí fyziologického roztoku účinnější než kontinuální infúze fyziologického roztoku samotná. (92)

Další postupy

CI-AKI vzniká jako důsledek jednorázové a časově definované noxy, podání iodové kontrastní látky. Proto představuje jednu z nejvhodnějších forem akutního poškození ledvin z hlediska klinických studií. V budoucnu lze očekávat větší studie zkoumající perorální a intravenózní antioxidanty, intrarenální infúzi renálních vazodilatátorů, systémové ochlazování, nové typy kontrastních látek nebo sběr krve a kontrastu z koronárního sinu. (13,93,94)

Současný navrhovaný postup diagnostiky a prevence CI-AKI v klinické praxi

Péče o pacienty ohrožené nebo postižené rozvojem CI-AKI má multidisciplinární charakter. Primárně nemocné ošetřuje a radiologické výkony s aplikací kontrastní látky indikuje ošetřující kardiolog, internista, intervenční radiolog, urolog a další. Nefrologický konsiliář je zpravidla přizván k nemocným s vyšším stádiem chronického onemocnění ledvin (event. nemocným podstupujícím pravidelnou hemodialyzační léčbu) nebo k nemocným s již dokumentovaným komplikovaným průběhem CI-AKI.

Námi studovaný výběr zahrnoval nemocné, kteří podstoupili diagnostickou koronarografií a/nebo perkutánní koronární intervenci. Proto se i následující přehled doporučených postupů týká zejména prevence CI-AKI v kardiologii.

Doporučené postupy

V současné době jsou názory na vhodnost nejčastěji používaných diagnostických a léčebných metod a postupu shrnuty v doporučeních (Guidelines nebo Expert Consensus Documents) odborných společností. (95)

V následujícím přehledu jsou zmíněny relevantní doporučené postupy týkající se prevence CI-AKI.

Doporučení České radiologické společnosti

Doporučený postup rozsahu 3 stran standardního tisku používá pro CI-AKI označení kontrastní nefropatie. Kontrastní nefropatie je v tomto dokumentu definována jako absolutní vzestup SCr o 44 $\mu\text{mol/l}$ nebo o 25% za 48 hodin oproti SCr před podáním kontrastní látky.

V prevenci je mj. navrhována:

- 1) dostatečná perorální hydratace, která by měla být v posledních 4 hodinách před aplikací kontrastní látky omezena na 100 ml/hodinu
- 2) infúze 0,9% fyziologického roztoku rychlostí 1-2 ml/hod/kg hmotnosti po dobu minimálně 4 hodin před a 24 hodin po vyšetření
- 3) úvaha o podání nefroprotektivních látek (acetylcysteinu a infúze hydrogenuhličitanu sodného)

Dokument zdůrazňuje, že hemodialýza provedená po podání jodové kontrastní látky nezabraňuje rozvoji kontrastní nefropatie. V závěru doporučeného postupu je uveden vzorec pro výpočet maximální dávky jodové kontrastní látky (obsahující 300 mg jódu v 1 ml). Maximální dávka $KL = 5 \times \text{hmotnost (max. 60 kg)} / \text{hladina kreatininu v } \mu\text{mol/l}/88$. Tento vzorec je znám v anglické literatuře pod zkratkou MACD. (96)

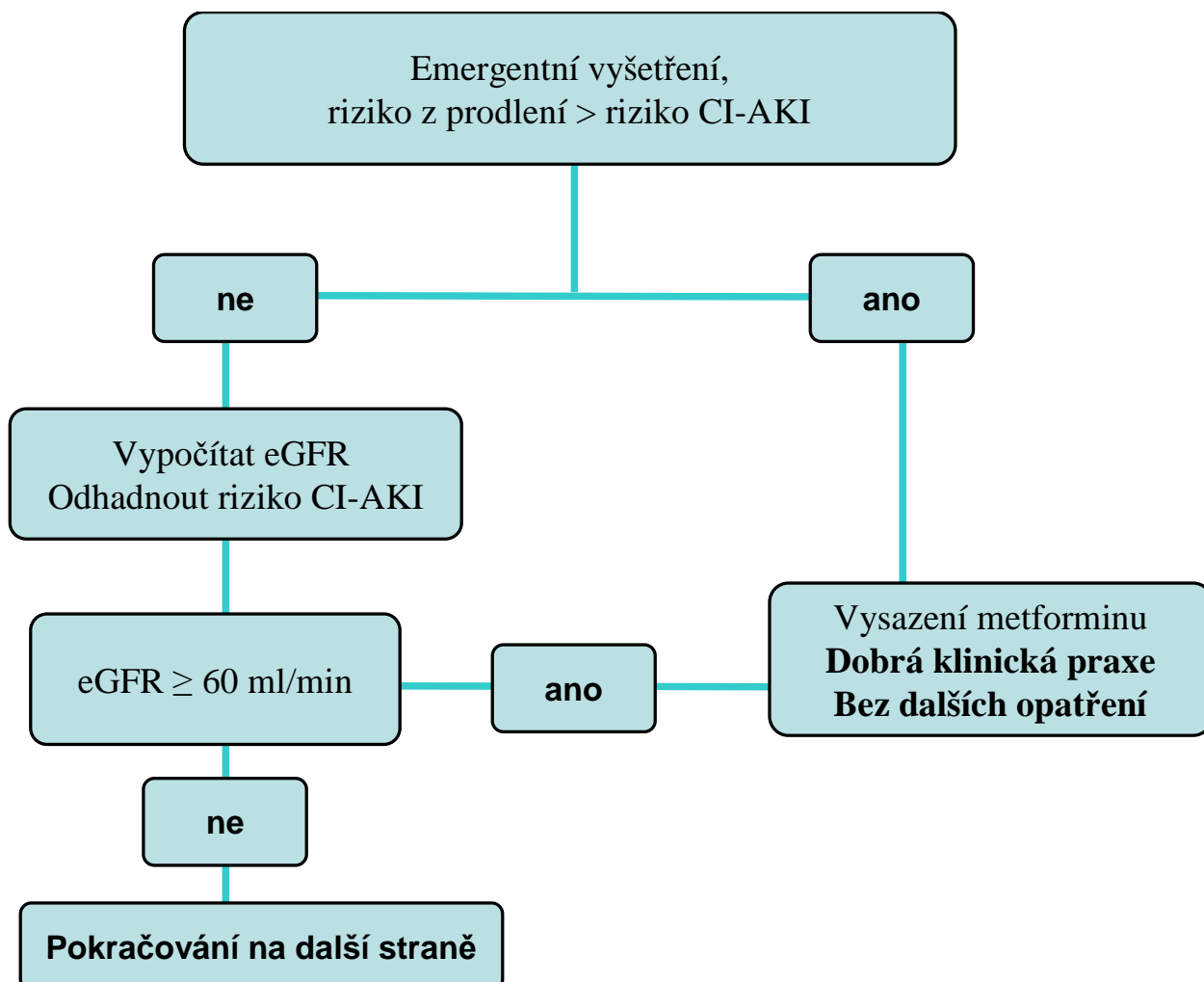
CIN Concensus Working Panel

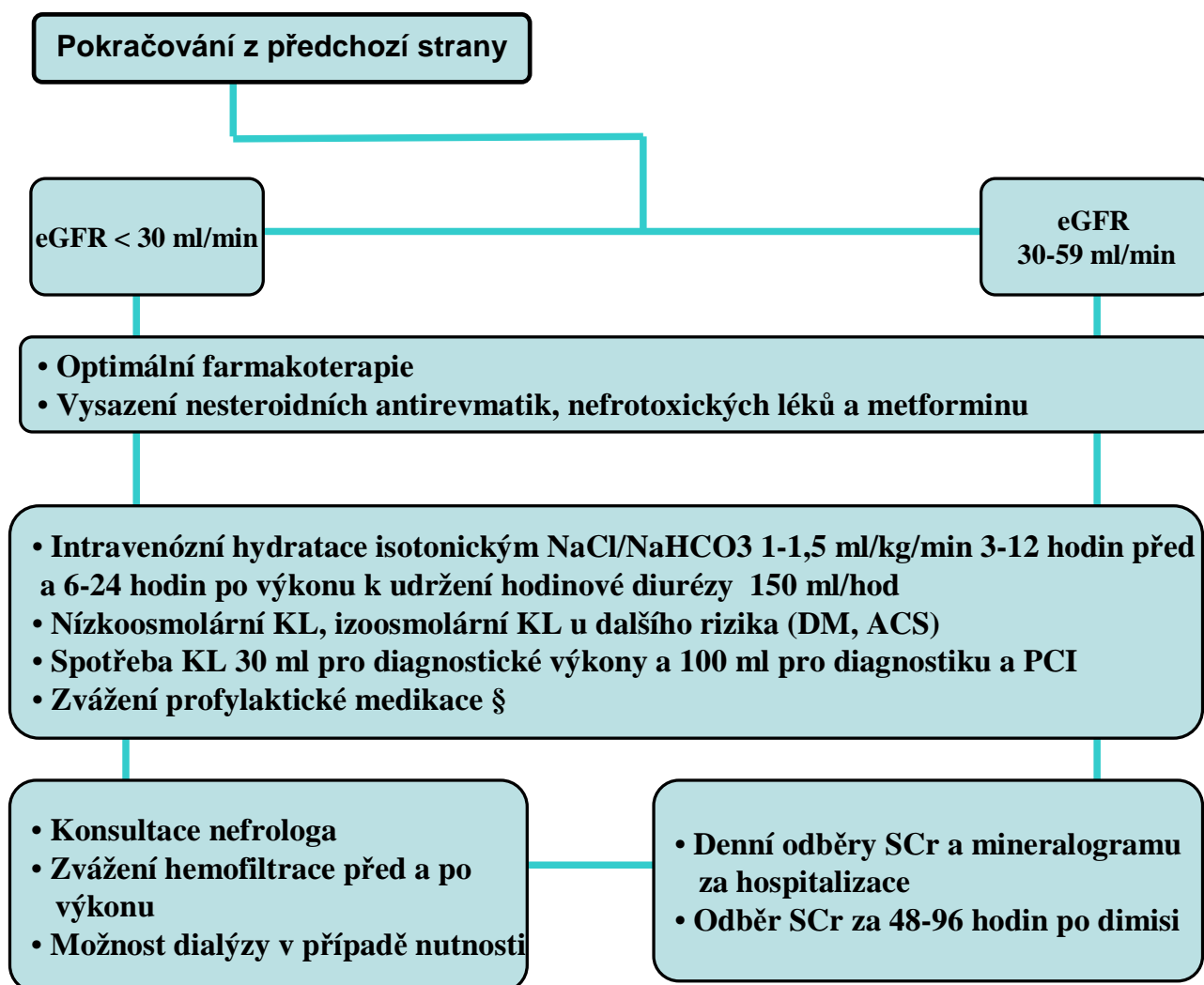
The CIN Concensus Working Panel je mezinárodní mezioborová skupina, která se skládá ze 2 radiologů, 2 kardiologů a 2 nefrologů působících v Evropě a USA. Pracuje od roku 2004. Na základě systematického přehledu literatury vypracoval konsenzuální dokument, jehož vybrané části níže přikládáme. Je ponechán v originální literatuře používaný název CIN. (13) (tabulka 28) Pracovní panel dále navrhuje algoritmus péče o nemocné podstupující radiokontrastní vyšetření. Obrázek 23.

Tabulka 28. CIN konsenzus.

<p>CIN je běžná a potenciálně závažná komplikace podání kontrastní látky u nemocných s rizikem akutního poškození ledvin.</p>
<p>Riziko rozvoje CIN je zvýšené a klinicky významné u nemocných s chronickým onemocněním ledvin definovaným poklesem eGFR pod $60 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ a je vyšší při současné přítomnosti diabetu mellitu.</p>
<p>Není-li hodnota SCr nebo eGFR k dispozici, měl by být použit dotazník k identifikaci pacientů s vyšším rizikem CIN než v obecné populaci.</p>
<p>V případě emergentních výkonů, kde je přínos rychlého provedení radiokontrastního vyšetření v nepoměru k riziku z prodlení, by výkon měl být proveden bez znalosti SCr nebo eGFR.</p>
<p>Kumulace více rizikových faktorů u jednoho pacienta a vysoce rizikové klinické situace mohou vést až k 50% riziku rozvoje CIN a 15% riziku akutního selhání ledvin s nutností dialýzy po podání kontrastní látky.</p>
<p>U pacientů se zvýšeným rizikem CIN vede intraarteriální podání vysokoosmolárních kontrastních látek k vyššímu riziku CIN oproti látkám nízkoosmolárním. Jsou důkazy pro fakt, že u vysoce rizikových nemocných s chronickým onemocněním ledvin a zejména diabetiků, je intraarteriální podání izoosmolární, neionické kontrastní látky spojeno s nejnižším rizikem CI-AKI.</p>
<p>Vyšší objemy kontrastní látky (> 100 ml) vedou u rizikových nemocných k vyššímu výskytu CIN. Nicméně i malá množství kontrastní látky (30 ml) mohou způsobit CIN a akutní selhání ledvin vyžadující hemodialýzu u velmi rizikových nemocných.</p>
<p>Intraarteriální podání kontrastní látky přináší vyšší riziko CIN než podání intravenózní.</p>
<p>U rizikových nemocných může adekvátní parenterální hydratace izotonickým krystaloidem v dávce 1,0-1,5 ml/kg/hodinu podaným 3-12 hodin před výkonem a pokračujícím 6-24 hodin po výkonu zmenšit pravděpodobnost rozvoje CI-AKI. Na rozdíl od parenterální hydratace, data pro hydrataci perorální jsou nedostatečná.</p>
<p>Nebyl prokázán účinek žádné pomocné farmakologické nebo nefarmakologické léčby na prevenci CI-AKI. Preventivní hemodialýza nebo hemofiltrace nejsou považovány za účinné.</p>

Obrázek 23. Algoritmus péče o nemocné podstupující vyšetření s podáním radiokontrastní jodové látky.





§ - jako potenciálně prospěšná farmaka jsou uváděny antioxidanty (N-acetylcystein v dávce 1200 mg per os 2x denně před a po výkonu, kyselina askorbová v dávce 3 g per os před výkonem a 2 g per os 2x denně po výkonu), teofylin a prostaglandin E1, přičemž žádné z léčiv není schváleno k užití v této indikaci.

eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace dle MDRD kritérií, ACS – akutní koronární syndrom, KL – kontrastní látka, SCr – sérová hladina kreatininu, DM – diabetes mellitus

Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro revaskularizaci myokardu

Tato nová společná doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti srdeční a hrudní chirurgie (EACTS) vydaná na podzim 2010 se drží původního označení zhoršení renálních funkcí po podání kontrastní látky, kontrastem indukované nefropatie (CIN). (97) Zdůrazňují fakt, že před invazivním kardiologickým vyšetřením a revaskularizací je nutno indentifikovat nemocné s chronickým onemocněním ledvin. Odhadnutá glomerulární filtrace nižší než $60 \text{ ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$ významně koreluje s významnými velkými kardiovaskulárními nežádoucími příhodami (MACE). Nález proteinurie u diabetiků (bez ohledu na odhadnutou glomerulární filtraci) podporuje diagnózu chronického onemocnění ledvin s podobnými prognostickými důsledky. Prevence CIN je pak v tomto dokumentu shrnuta v jedné tabulce. (tabulka 29)

Tabulka 29. Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kontrastem indukované nefropatie.

Intervence	Dávka	Třída	Úroveň
Všichni nemocní s chronickým onemocněním ledvin			
Optimální farmakologická léčba (statiny, betablokátory, inhibitory ACE nebo sartany)	Podle klinické indikace	I	A
Infúze izotonického fyziologického roztoku	1 ml/kg/h 12 hodin před a 24 hodin po výkonu	I	A
N-acetylcystein	0,5 ml/kg/h při EF < 35% a NYHA > 2 600-1200 mg 24 h před a 24 h po výkonu	IIb	A
Infúze bikarbonátu sodného 0,84%	Bolus 0,462mEq/kg 1 h před výkonem Infúze 0,154 mEq/kg/h po dobu 6 hodin po výkonu	IIb	A
Použití nízko nebo izosmolárních KL	< 350 ml nebo < 4 ml/kg	I	A
Nemocní s těžkým chronickým onemocněním ledvin			
Preventivní hemofiltrace 6 h před komplexní PCI	Rychlost náhrady tekutin 1000 ml/h bez ztráty hmotnosti a solní hydratace, pokračuje 24 h po výkonu	IIa	B
Plánovaná hemodialýza jako prevence CIN		III	B

Třída – třída doporučení, Úroveň – úroveň doporučení, ACE – angiotenzin-konvertující enzym, EF – ejekční frakce, NYHA – New York Heart Association, KL – kontrastní látky, CIN – kontrastem indukovaná nefropatie, PCI – perkutánní koronární intervence

Závěry

Tématem disertační práce je akutní poškození ledvin indukované kontrastem, contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). Tato jednotka představuje závažnou komplikaci invazivních kardiologických výkonů doprovázenou zvýšenou hospitalizační a dlouhodobou mortalitou, zvýšenou morbiditou i prodloužením hospitalizace.

Intervenční studie

Byla provedena intervenční studie hodnotící efekt antagonisty adenosinu teofylinu v prevenci CI-AKI u starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Předchozí studie a metaanalýzy zkoumající účinky teofylinu v této indikaci přinesly nejednoznačné výsledky. Cílem studie bylo zkoumat účinnost teofylinu u pacientů s vysokým rizikem rozvoje CI-AKI. Na rozdíl od předchozích prací jsme kladli velký důraz na dvě základní opatření v prevenci CI-AKI považovaná za dříve prokázaná, tedy na důslednou parenterální hydrataci a péči o nízkou spotřebu kontrastní látky.

Do **randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie** bylo zařazeno 56 pacientů podstupujících koronarografii a/nebo perkutánní koronární intervenci. 31 náhodně vybraným subjektům bylo podáno 200 mg teofylinu i.v. před invazivním radiologickým vyšetřením a 25 náhodně vybraným placebo. Při vyšetření byla použita izoosmolární kontrastní látka iodixanol.

Vstupní charakteristiky a zastoupení nejdůležitějších rizikových faktorů CI-AKI se významně nelišily mezi placebovou a teofylinovou větví: medián věku 75 let, sérová hladina kreatininu ($182 \pm 52 \mu\text{mol/l}$ vs. $179 \pm 40 \mu\text{mol/l}$; $p = 0.62$), odhadnutá glomerulární filtrace ($33 \pm 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs. $33 \pm 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$; $p = 0.87$), diabetes mellitus (80 % vs. 71 %; $p = 0.54$), množství podané kontrastní látky ($94 \pm 35 \text{ ml}$ vs. $95 \pm 38 \text{ ml}$; $p = 0.89$).

Primárním výsledným ukazatelem byla sérová hladina kreatininu 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI, její absolutní a relativní změna oproti vstupnímu odběru před koronarografií a/nebo PCI.

Sérová koncentrace kreatininu (SCr) se 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI významně nelišila mezi placebovou a teofylinovou skupinou ($182 \pm 60 \mu\text{mol/l}$ vs. $186 \pm 47 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,79$). Absolutní změna SCr 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI se mezi oběma skupinami také významně nelišila. ($0,04 \pm 19,45 \mu\text{mol/l}$ vs. $7,13 \pm 26,76 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,267$)

V primárním výsledném ukazateli se obě léčebné skupiny nelišily.

Sekundárním výsledným ukazatelem byl výskyt akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem (CI-AKI) za 48 hodin po invazivním výkonu.

CI-AKI bylo definováno jako:

- 1) vzestup SCr $\geq 44,2$ $\mu\text{mol/l}$ absolutně nebo vzestup SCr $\geq 25\%$ relativně (definice CIN consensus panel)
- 2) vzestup SCr $> 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ nebo vzestup SCr $> 50\%$ nebo oligurie (diuréza $< 0,5$ ml/hod/ kg tělesné hmotnosti po dobu > 6 hodin) (definice AKIN)

Při použití definice CIN consensus panel se CI-AKI vyskytlo u 3 (5,4%) subjektů. Ačkoliv byli všichni v teofylinové větvi, rozdíl ve výskytu v obou větvích nedosáhl statistické významnosti – 0 (0%) vs. 3 (9,7%); $p=0,11$. Při použití AKIN definice se výskyt CI-AKI mezi oběma větvemi také významně nelišil – 3 (12%) vs. 8 (25,8%); $p=0,312$.

Přes trend v neprospěch teofylinové větve se výskyt sekundárního výsledného ukazatele mezi oběma léčebnými větvemi významně nelišil.

Další výsledky:

Intervenční studie měla protokolem stanovený vlastní způsob **parenterální hydratace**. Tato spočívala v hodinové infúzi 500 ml fyziologického roztoku minimálně 90 minut před invazivním zákrokem, pokračovala ihned po zákroku kontinuální infúzí fyziologického roztoku 0,5 ml/kg tělesné hmotnosti/hodinu po dobu 24 hodin. **Při parenterální infúzi fyziologického roztoku kombinované s neomezeným perorálním příjmem tekutin byl příjem i výdej tekutin významně vyšší než při pouhém příjmu perorálním - příjem 2960 ± 850 ml vs. 2060 ± 640 ml; $p < 0,001$ a výdej 2710 ± 1230 ml vs. 1850 ± 880 ml; $p=0,001$.** Zhoršení měštnavé slabosti srdeční vyžadující intravenózní podání diuretik se vyskytlo u 3 (5,4%) pacientů a nevedlo k nutnosti intubace a/nebo umělé plicní ventilace.

V obou léčebných větvích bylo podáno **malé množství izosmolární kontrastní látky iodixanolu** (94 ± 45 ml a 95 ± 38 ml; $p=0,89$).

Žádný pacient nezemřel po dobu sledování ve studii, také po dobu sledování nemusel být dialyzován. Během iniciální hospitalizace zemřeli 2 pacienti, 2 pacienti podstoupili akutní chirurgickou revaskularizaci myokardu, u jednoho z operovaných byla perioperačně zaznamenána akutní renální insuficience, 1 pacient prodělal periprocedurální akutní infarkt myokardu při PCI, u 2 pacientů došlo ke krvácení, 1x k malému a 1x k velkému.

Průřezová studie

Byla provedena průřezová studie zaměřená na rizikové faktory, výskyt a klinické dopady CI-AKI u nemocných, kteří podstoupili primární PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) v období jednoho kalendářního roku.

Vstupní charakteristiky: ve sledovaném období bylo na pracovišti autorů ošetřeno primární PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi **203** nemocných. *Průměrný věk* nemocných činil 63 ± 12 let. Z celkového počtu **203 analyzovaných** bylo 60 (29,6%) žen, 133 (65,5%) hypertoniků, 67 (33,0%) diabetiků. 55 (27,1%) nemocných mělo projevy *srdečního selhání*. Průměrná *vstupní hladina sérového kreatininu* činila $107,4 \pm 45,4$ $\mu\text{mol/l}$. Průměrná *odhadnutá glomerulární filtrace (eGFR)* dle MDRD kritérií byla $65,6 \pm 19,8$ $\text{ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$, přičemž u 62% nemocných byla odhadnutá glomerulární filtrace vyšší než $60 \text{ ml min}^{-1}(1,73 \text{ m}^2)^{-1}$. Průměrná *spotřeba kontrastní látky* činila 173 ± 42 ml. Při všech výkonech byla použita trijódová aionální kontrastní látka iomeprol.

Stanovení kontrolního sérového kreatininu: Kontrolní odběr SCr byl dostupný u **176 (86,7%)** ze všech subjektů respektive u **88,9%** subjektů, kde bylo možno odběr provést. Časový odstup mezi vstupním vyšetřením a kontrolním odběrem činil $53,7 \pm 25,2$ hodin s mediánem 48 hodin. Průměrná změna SCr mezi vstupním vyšetřením a kontrolním odběrem činila $-2,2 \pm 31,0$ $\mu\text{mol/l}$.

Výskyt akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem: CI-AKI se v průřezové studii vyskytlo u 22 z 203 (10,8%) nemocných při použití definice AKIN i CIN Consensus Working Panel. Jednu nebo druhou definici splňovalo 25 (12,3%) subjektů. Počet 25 byl použit pro další hodnocení.

Porovnání nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje

Pokud posuzujeme **demografická a vstupní klinická data nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje**, zjišťujeme, že ve skupině nemocných s rozvojem CI-AKI byl vyšší průměrný věk (69 ± 13 vs. 62 ± 12 ; $p=0,05$), vyšší zastoupení žen (48% vs. 27%; $p=0,037$) a nižší zastoupení hypertoniků (48% vs. 62,9%; $p=0,013$). Dále zde byla nižší průměrná ejekční frakce levé komory srdeční (40 ± 12 vs. 49 ± 14 ; $p=0,0026$) a vyšší zastoupení nemocných, kde byl akutní infarkt myokardu komplikován srdečním selháním třídy Killip IV (44% vs. 5%; $p < 0,0001$).

Pokud posuzujeme **procedurální charakteristiky nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje**, zjišťujeme, že ve skupině nemocných s rozvojem CI-AKI byl častěji infarktovou arterií kmen levé věnčité tepny (12% vs. 0%; $p=0,002$) a častěji byla zavedena intraaortální balónová kontrapulzace (12% vs. 0,5%; $p< 0,0001$), dále byla častější nemoc kmene levé věnčité tepny (16% vs. 2,8%; $p=0,015$) a naopak méně častá nemoc jedné tepny (16% vs. 42,1%; $p=0,015$).

U nemocných s rozvojem CI-AKI byla zaznamenána významně vyšší hospitalizační mortalita (24% vs. 3,4%; $p=0,001$), dále pak častější výskyt maligních komorových arytmií a trend k vyššímu výskytu dalších komplikací za hospitalizace (fibrilace síní, síňokomorového bloku vyššího stupně, cévní mozkové příhody, mechanických komplikací infarktu a TIMI velkého a malého krvácení).

Porovnání odhadu výskytu CI-AKI podle CIN Risk Score s jeho skutečné incidence ukázalo, že **CIN Risk Score dokáže předpovídat rozvoj CI-AKI i v případě primární PCI pro akutní STEMI.**

Spotřeba kontrastní látky ve studovaném souboru překročila maximální povolenou dávku kontrastu (MACD) pouze u 6 subjektů. Ve spotřebě kontrastní látky v celém souboru nebyl významný rozdíl mezi nemocnými s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje (186 ± 45 ml vs. 171 ± 40 ; $p=0,103$).

Význam práce, osobní přínos doktoranda a původnost řešení

Disertační práce se zabývá závažnou komplikací kardiologických diagnostických a léčebných invazivních výkonů, akutním poškozením ledvin indukovaným kontrastem (CI-AKI). Práce se zaměřuje na skupiny pacientů s vysokým rizikem rozvoje této komplikace. Do intervenční studie hodnotící účinnost antagonisty adenosinu teofylinu v prevenci CI-AKI byl zařazen výběr starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin, odhadnutou glomerulární filtrací nižší než $60 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ a vysokým zastoupením diabetiků. Do průřezové studie byli zařazeni nemocní podstupující přímou PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi.

Doktorand navrhl protokol intervenční studie, ve spolupráci se statistikem navrhl plánovaný počet zařazených subjektů, způsob randomizace a zaslepení, předložil ke schválení protokol studie SÚKL, etické komisi a vědecké radě nemocnice. Působil jako hlavní zkoušející intervenční studie podporované grantem IGA MZd ČR. Byl zodpovědný za dodržování vstupních kritérií, protokolu studie, sběr dat a ověřování jejich správnosti, přenos dat do databáze, hodnocení výsledků a jako první autor za jejich publikaci v medicínském tisku. U části nemocných prováděl koronarografii a/nebo PCI. Dále provedl sběr dat do průřezové studie a jejich hodnocení.

Původnost řešení intervenční studie spočívá v tom, že na rozdíl od předchozích prací zkoumajících účinnost antagonisty adenosinu teofylinu v prevenci CI-AKI byl kladen zásadní důraz na dvě základní opatření v prevenci CI-AKI považovaná za dříve prokázaná, tedy důslednou parenterální protokolem stanovenou hydrataci a snahu o nízkou spotřebu kontrastní látky. Užili jsme vlastní protokol parenterální hydratace, který byl nemocnými dobře tolerován. Ten spočíval v rychlé infúzi fyziologického roztoku před radiokontrastním vyšetřením následované kontinuální infúzí po dobu 24 hodin. Hlavním omezením naší intervenční studie je počet zařazených subjektů, který byl nicméně před zahájením projektu naplánován statistikem k možnosti zachytu významného rozdílu v primárním výsledném ukazateli. Počet zařazených subjektů byl navíc srovnatelný se studii dostupnými v písemnictví na poli farmakologické prevence CI-AKI. Vezmeme-li v potaz protokol naší intervenční studie a zjištěné hodnoty primárního výsledného ukazatele, zůstává otázkou, zda by další zvyšování počtu zařazených subjektů mohlo vést k zachytu statisticky významného rozdílu mezi aktivní a kontrolní větví. Další závažnou otázkou je fakt, zda by takový rozdíl byl významný také klinicky.

Výsledek intervenční studie byl negativní a výskyt primárního ani sekundárního výsledného ukazatele se nelišil mezi aktivní teofylinovou a kontrolní větví. Tento fakt je v souladu s výsledkem metaanalýzy studií zabývajících se profylaxí CI-AKI pomocí teofylinu, kde byl při značné heterogenitě výsledků jednotlivých studií zjištěn pouze trend ve prospěch teofylinu. Vzhledem k tomu,

že naše intervenční studie byla randomizovaná a dvojité zaslepená, měla protokolem stanovený způsob parenterální hydratace a používala standardní definice výsledných ukazatelů se správným načasováním jejich stanovení, je vhodná k zařazení do metaanalýz a přehledných prací. Znáмым faktem je, že v odborném tisku jsou snadněji publikovány studie s pozitivním výsledkem. Metaanalýzy menších studií pak mohou být v důsledku tohoto selekčního bias ovlivněny ve prospěch studovaného léku či postupu.

Na základě námi zjištěných dat nelze podání teofylinu v prevenci akutního poškození ledvin indukovaného kontrastem doporučit. Teofylin můžeme v souladu s literárními údaji považovat pouze za lék potenciálně účinný v prevenci CI-AKI. Jeho využití v této indikaci by mohlo připadat v úvahu u vysoce rizikových nemocných, kde není možno použít standardní preventivní opatření CI-AKI, zejména důslednou hydrataci. Tento postup by musel být ověřen prospektivní studií. Taková studie by pravděpodobně musela být multicentrická, aby bylo možno dosáhnout dostatečné velikosti souboru a síly hodnocení.

Námi provedená průřezová studie, která sledovala konsekutivní nemocné podstupující přímou PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi v období jednoho roku, prokázala, že incidence CI-AKI je v této skupině nemocných relativně vysoká. Zjistila určité vstupní a procedurální charakteristiky nemocných sdružené s výskytem CI-AKI. Prokázala také negativní vliv CI-AKI na hospitalizační mortalitu a morbiditu. Česká republika je v současné době unikátní svým systémem péče o nemocné s akutním infarktem myokardu. Počet primárních PCI na milion obyvatel je zde v současné pravděpodobně nejvyšší v Evropě. Přitom jsme doposud měli málo dat o renálních komplikacích této léčebné metody.

Použitá literatura

1. Cook S, Walker A, Hügli O, et al. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol* 2007 Jun;96(6):375-82.
2. Buttman SM. *Complications of Percutaneous Coronary Interventions*. New York: Springer, 2005.
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
4. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(16):1936-45.
5. 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 Oct 6;44(7):1393-9.
6. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):723-31.
7. Harjai K, Shenoy C, Raizada A, Eswaran M, Acharji S, Sattur S, Orshaw P, Devarakonda S. Major adverse noncardiac events after PCI as predictors of long-term mortality. *J Interv Cardiol*. 2008 Oct;21(5):395-402.
8. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002 May;39(5):930-6.

9. Lameire NH et al. Contrast-induced nephropathy: prevalence, consequences and strategies for risk reduction in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21 Suppl 1:i1-i23.
10. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol* 2009;22:333-351.
11. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003 May 15;91(10):1157-62.
12. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1780-5.
13. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 15;51(15):1419-28. Review. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 3;51(22): 2197.
14. Solomon R. Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenges and future directions. *BMC Med* 2009;7:24.
15. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2747-53.
16. Oldroyd SD, Fang L, Haylor JL, et al. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci* 2000;98(3):303-311.
17. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1275-83.
18. Osswald H, Gleiter C, Mühlbauer B. Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine. *Clin Nephrol*. 1995 Jan;43 Suppl 1:S33-7.
19. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13(3):211. Epub 2009 Jun 25.
20. 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 Nov;103(5):368-75.

21. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002 May 14;105(19):2259-64.
22. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003 Dec 2;108(22):2769-75.
23. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*. 1996 May 15;275(19):1489-94.
24. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006 Apr 11;113(14):1799-806.
25. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003 Jan;93(1):C29-34.
26. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 May 19;291(19):2328-34.
27. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr;53(4):617-27.
28. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Feb;33(2):403-11.
29. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995 Jan;47(1):254-61.
30. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993 Jul;188(1):171-8.
31. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. for the NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):491-9.

32. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med.* 2001 Dec 15;111(9):692-8.
33. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 11;50(11):1015-20.
34. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1333-40.
35. Omae K, Ogawa T, Nitta K. Influence of T-calcium channel blocker treatment on deterioration of renal function in chronic kidney disease. *Heart Vessels* 2009;24(4):301-7.
36. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):251-60.
37. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2773-82.
38. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M; CZECH investigators. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol.* 2007 Jul 10;119(2):212-9.
39. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
40. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
41. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989 Jun;86(6 Pt 1):649-52.

42. Brown JR, Robb JF, Block CA, Schoolwerth AC, Kaplan AV, O'Connor GT, Solomon RJ, Malenka DJ. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(4):346-50.
43. O'Neill D, Knight P. Getting used to growing old, respectively, outline the increasing importance of geriatric medicine for European society. *Public Service Review: European Union - Elderly healthcare 2009, Issue 18:180-183.*
44. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The rise of prevalence and the fall of mortality of patients with acute renal failure: what the analysis of two databases does and does not tell us. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr;17(4):923-5.
45. Cruz DN, Ronco C. Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Crit Care.* 2007;11(4):149.
46. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R204-12.
47. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(5):538-46.
48. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun;23(6):1970-4.
49. Perez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, Monedero P, de Irala J, Lavilla FJ. Prognosis and serum creatinine levels in acute renal failure at the time of nephrology consultation: an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2007 Sep 26;8:14.
50. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Nov;16(11):3365-70.
51. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and

the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12(4):R110. Epub 2008 Aug 28

52. Ostermann M, Chang R; Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*. 2008;12(6):R144.
53. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534-43.
54. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'amico G, Goldsmith D, Devarajan P, Bellomo R. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):452-61.
55. Bouman CS, Forni LG, Joannidis M. Biomarkers and acute kidney injury: dining with the Fisher King? *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):381-4.
56. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1115-22.
57. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. *Acute Kidney Injury*. Basel: Karger, 2007.
58. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):237-44.
59. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005 May 23;165(10):1087-93.
60. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, Knopf WD, Chronos N, Chen JP, Viel K, King SB 3rd, Manoukian SV. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 15;103(12):1657-62.
61. Kishore J, Harjai, Amol Raizada, Chetan Shenoy, Sudhakar Sattur, Pamela Orshaw, Karl Yaeger, Judy Boura, Ali Aboufares, Daniel Sporn, Dwight Stapleton. A Comparison of

Contemporary Definitions of Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and a Proposal for a Novel Nephropathy Grading System. *American Journal of Cardiology* 15 March 2008 (Vol. 101, Issue 6, Pages 812-819).

62. Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, Shaw RE, Weintraub WS, Williams JF. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): building a national clinical data repository. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15;37(8):2240-5.
63. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med*. 1989 Jan 15;110(2):119-24.
64. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, Castaldo D, De Micco F, Ricciardelli B, Colombo A. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010 May 18;121(19):2117-22.
65. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):221-4.
66. Endre ZH, Pickering JW. Outcome definitions in non-dialysis intervention and prevention trials in acute kidney injury (AKI). *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan;25(1):107-18.
67. Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J, Adam A; CIN Consensus Working Panel. High-risk situations and procedures. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 18;98(6A):37K-41K.
68. Amini M, Salarifar M, Amirbaigloo A, Masoudkabar F, Esfahani F. N-acetylcysteine does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Trials*. 2009 Jun 29;10:45.
69. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):140-5.
70. Ferrario F, Barone MT, Landoni G, Genderini A, Heidemperger M, Trezzi M, Piccaluga E, Danna P, Scorza D. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy--a randomized controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):3103-7

71. Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee KB, Kim H, Lee MH. Effect of N-acetylcysteine on cystatin C-based renal function after elective coronary angiography (ENABLE Study): a prospective, randomized trial. *Int J Cardiol.* 2010 Feb 4;138(3):239-45.
72. ACT Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcystein for Contrast-Induced nephropathy (ACT) Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials.* 2009 Jun 4;10:38.
73. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83(2):260-3, A5.
74. Dussol B, Morange S, Loundoun A et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2120-6.
75. Baskurt M, Okcun B, Abaci O, Dogan GM, Kilickesmez K, Ozkan AA, Ersanli M, Gurmen T. N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy. *Eur J Clin Invest.* 2009 Sep;39(9):793-9.
76. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990 Nov;89(5):615-20.
77. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, Becker CR; CIN Consensus Working Panel. Contrast medium use. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 18;98(6A):42K-58K.
78. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R, Philipp T, Kribben A. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol.* 2006 Nov;66(5):322-30.
79. Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P, Lo S, French JK, Hallani H, Fernandes C, Jepson N, Leung DY. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and

- intervention: a randomized trial. *Intern Med J.* 2009 Jan;39(1):25-31. Epub 2008 Sep 2. Erratum in: *Intern Med J.* 2010 Apr;40(4):320.
80. Nie B, Cheng WJ, Li YF, Cao Z, Yang Q, Zhao YX, Guo YH, Zhou YJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Dec 1;72(7):958-65.
81. Mehran R, Nikolsky E, Kirtane AJ, Caixeta A, Wong SC, Teirstein PS, Downey WE, Batchelor WB, Casterella PJ, Kim YH, Fahy M, Dangas GD. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 May;2(5):415-21.
82. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2009 Jan;250(1):68-86.
83. Alexopoulos E, Spargias K, Kyrzopoulos S, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, Lerakis S, McLean DS, Cokkinos DV. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am J Med Sci.* 2010 Jan;339(1):25-30.
84. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
85. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1584-92.
86. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiochi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary

- percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009 Feb 3;150(3):170-7.
87. McCullough PA, Tumlin JA. Prostaglandin-based renal protection against contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2009 Nov 3;120(18):1749-51.
88. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, Gkouziouta A, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, Cokkinos DV. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.* 2009 Nov 3;120(18):1793-9.
89. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Nov;2(11):1116-24.
90. Shavit L, Korenfeld R, Lifschitz M, Butnaru A, Slotki I. Sodium bicarbonate versus sodium chloride and oral N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in advanced chronic kidney disease. *J Interv Cardiol.* 2009 Dec;22(6):556-63.
91. Yin L, Li GP, Liu T, Liu HM, Chen X, He M, Zheng XT, Liu EZ, Zhou LJ. Role of probucol in preventing contrast induced acute kidney injury after coronary interventional procedure: a randomized trial. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2009 May;37(5):385-8.
92. Onbasili AO, Yenicerigli Y, Agaoglu P, Karul A, Tekten T, Akar H, Discigil G. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart.* 2007 Jun;93(6):698-702.
93. Danenberg HD, Lotan C, Varshitski B, Rosenheck S, Weiss AT. Removal of contrast medium from the coronary sinus during coronary angiography: feasibility of a simple and available technique for the prevention of nephropathy. *Cardiovasc Revasc Med.* 2008 Jan-Mar;9(1):9-13.
94. Duffy SJ, Ruygrok P, Juergens CP, Sievert H, Richards M, Blake J, Whitbourn R, Farouque HO, Pertile T, Kaye DM. Removal of contrast media from the coronary sinus attenuates renal injury after coronary angiography and intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Aug 3;56(6):525-6.

95. Vojáček J, Kettner J. Klinická kardiologie. Hradec Králové: RNDr. F. Skopec, CSc. – Nucleus HK®, 2009.
96. Raupach J, Krajina A, Žižka J. Metodický list intravaskulárního podání jodových kontrastních látek (JKL). Ces Radiol 2007;61(1):105-107.
97. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2010 Oct;31(20):2501-55. Epub 2010 Aug 29.