

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



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

Jan Matějka

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program *Vnitřní nemoci*

Hradec Králové

2011

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Jan Matějka, Katedra interních oborů LFHK UK, Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., Katedra interních oborů LFHK UK,
Hradec Králové

Oponenti:

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR 1A/8652-3

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....

Jméno, příjmení, tituly

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu (*uvést název*)

Obsah:

Souhrn	4
Summary	5
Úvod do problematiky	6
Cíle.....	7
Metodika	7
Definice sledovaných parametrů.....	8
Statistická analýza.....	9
Výsledky	9
Intervenční studie	9
Demografická data a rizikové faktory CI-AKI	9
Primární výsledný ukazatel	10
Sekundární výsledný ukazatel	11
Další zjištěná data	12
Průřezová studie	12
Porovnání nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje	13
Diskuse	16
Závěry	21
Použitá literatura	24
Přehled publikační činnosti autora.....	27

Souhrn:

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

Úvod: Akutní poškození ledvin indukované kontrastem (CI-AKI) vede ke zhoršení morbidity a hospitalizační i dlouhodobé mortality. Jeho prevence je zaměřena zejména na důslednou hydrataci a použití malého množství kontrastní látky. Předchozí studie zkoumající použití antagonisty adenosinu teofylinu v prevenci CI-AKI přinesly nejednoznačné výsledky.

Cíle práce: Pomocí intervenční studie ověřit účinnost teofylinu v prevenci CI-AKI na výběru dobře hydratovaných starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Pomocí průřezové studie sledovat výskyt CI-AKI v rizikové skupině nemocných podstupujících primární PCI pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI).

Metody: Intervenční studie: byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Do ní zařazeno 56 pacientů s odhadnutou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73m² podstupujících koronarografii a/nebo perkutánní koronární intervenci. 31 náhodně vybraným subjektům bylo podáno 200 mg teofylinu i.v. před výkonem a 25 náhodně vybraným placebo. Při vyšetření byla použita izosmolární kontrastní látka iodixanol a všem nemocným byla podána parenterální hydratace stanovená protokolem. Primárním výsledným ukazatelem byla sérová hladina kreatininu (SCr) 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI a její změna oproti vstupnímu odběru. Sekundárním výsledným ukazatelem byl výskyt CI-AKI ve stejném časovém rozmezí, definovaný jako vzestup SCr o 25% a více nebo o 44,2 μmol/l a více oproti výchozí hodnotě. Průřezová studie: zařazeno 203 konsekutivních nemocných, kteří podstoupili v jednom kalendářním roce primární PCI pro STEMI.

Výsledky: Placebová a teofylinová větev intervenční studie se významně nelišily vstupními charakteristikami a rizikovými faktory CI-AKI. SCr se nelišila v léčebných větvích ani při vstupu do studie (182 ± 52 μmo/l vs. 179 ± 40 μmo/l; $p=0,62$) ani při jejím ukončení (182 ± 60 μmo/l vs. 186 ± 47 ; $p=0,79$). Absolutní změna SCr 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI se mezi oběma skupinami také významně nelišila ($0,04 \pm 19,45$ μmol/l vs. $7,13 \pm 26,76$ μmol/l; $p=0,267$). CI-AKI bylo zaznamenáno u 3 (5,4%) subjektů. Ačkoliv byli všichni v teofylinové větvi, rozdíl ve výskytu nedosáhl statistické významnosti – 0 (0%) vs. 3 (9,7%); $p=0,11$. V průřezové studii bylo zachyceno 25 (12,3%) případů CI-AKI. Pokud porovnáme pacienty s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje, zjišťujeme, že ve skupině nemocných s CI-AKI byl vyšší průměrný věk (69 ± 13 vs. 62 ± 12 ; $p=0,05$), vyšší zastoupení žen (48% vs. 27%; $p=0,037$), nižší průměrná ejekční frakce levé komory srdeční (40 ± 12 vs. 49 ± 14 ; $p=0,0026$), vyšší zastoupení nemocných se srdečním selháním třídy Killip IV (44% vs. 5%; $p < 0,0001$), infarktovou arterií byl častěji kmen levé věnčité tepny (12% vs. 0%; $p=0,002$) a častěji byla zavedena intraaortální balónová kontrapulzace (12% vs. 0,5%; $p < 0,0001$). U nemocných s 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 krvácení).

Závěry: Preventivní účinek antagonisty adenosinu teofylinu na zhoršení renálních funkcí u starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin podstupujících koronarografii a/nebo PCI nebyl v intervenční studii zaznamenán. Průřezová studie prokázala relativně vysoký výskyt CI-AKI u nemocných podstupujících přímou PCI pro STEMI.

Summary:

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

Introduction: Acute renal function impairment associated with radiologic procedures, known as contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI), is strongly associated with a higher rate of morbidity, in-hospital mortality and diminished long-term survival. CI-AKI prevention focuses mainly on adequate periprocedural hydration and use of a low amount of contrast media. Previous trials concerning use of adenosine antagonist theophylline revealed contradictory results.

Goals: Our interventional trial sought to evaluate the effect of theophylline in CI-AKI prevention in well hydrated elderly patients with chronic kidney disease. Our cross-sectional study focused on CI-AKI in patients undergoing primary PCI for ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: Interventional trial: randomized, double-blind, placebo-controlled trial was performed. 56 patients with estimated glomerular filtration rate below $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ referred for cardiac coronary angiography and/or angioplasty were enrolled. 31 of them were randomly assigned to 200 mg theophylline IV before procedure, and 25 to placebo. Iso-osmolar contrast Iodixanol was used. Trial protocol included mandatory parenteral hydration. The primary endpoint was serum creatinine level (SCr) 48 hours after coronary angiography and/or PCI and its change from baseline. The secondary end point was CI-AKI incidence defined as an increase in SCr of 25% or more or $44,2 \text{ } \mu\text{mol/l}$ or more from the baseline value within the same time period. Cross-sectional study included 203 consecutive patients who underwent primary PCI for STEMI during one year period.

Results: Baseline characteristics in placebo and theophylline groups of interventional trial were similar. There was no difference in serum creatinine neither at baseline ($182 \pm 52 \text{ } \mu\text{mol/l}$ vs. $179 \pm 40 \text{ } \mu\text{mol/l}$; $p=0,62$) nor at study termination ($182 \pm 60 \text{ } \mu\text{mol/l}$ vs. 186 ± 47 ; $p=0,79$). Absolute change in SCr 48 hours after coronary angiography and/or PCI did not differ between the two treatment arms ($0,04 \pm 19,45 \text{ } \mu\text{mol/l}$ vs. $7,13 \pm 26,76 \text{ } \mu\text{mol/l}$; $p=0,267$). CI-AKI occurred in 3 (5,4%) subjects. Although all of them were in theophylline arm, the difference was not statistically significant – 0 (0%) vs. 3 (9.7%); $p=0,11$.

CI-AKI occurred in 25 (12,3%) patients of our cross-sectional study. Comparison of patients with CI-AKI development and without CI-AKI development follows. Patient with CI-AKI were older (69 ± 13 vs. 62 ± 12 ; $p=0,05$), included more women (48% vs. 27%; $p=0,037$), had lower mean ejection fraction (40 ± 12 vs. 49 ± 14 ; $p=0,0026$), higher rate of Killip IV class heart failure (44% vs. 5%; $p < 0,0001$), left main coronary artery as infarct related artery (12% vs. 0%; $p=0,002$) and need for intraaortic balloon counter pulsation (12% vs. 0,5%; $p < 0,0001$). Patients with CI-AKI had significantly higher in-hospital mortality, more frequent malignant ventricular arrhythmias and trend for higher incidence of other complications during hospitalization (atrial fibrillation, higher degree atrioventricular block, stroke, myocardial infarction mechanical complications and bleeding).

Conclusions: Prophylactic effect of adenosine antagonist theophylline on worsening renal functions in elderly patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography and/or PCI was not detected in our interventional trial. Our cross-sectional study revealed relatively high CI-AKI incidence in consecutive patients undergoing primary PCI for STEMI.

Úvod do problematiky

Zhoršení renálních funkcí po podání kontrastní látky, akutní poškození ledvin indukované kontrastem, angl. contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI), patří mezi závažné komplikace kardiologických invazivních výkonů. Představuje třetí nejčastější příčinu renální insuficience vzniklé za hospitalizace. (1) Incidence CI-AKI v registrech, nemocničních databázích, retrospektivních i prospektivních sledováních je udávána v širokém rozmezí 3,1% - 31%. 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%. (2)

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. (3) Adenosin je 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. Pravděpodobným mechanismem účinku teofylinu je tedy pokles glomerulární vazokonstrikce vyvolané podáním kontrastu zprostředkovaný antagonismem adenosinu. (4)

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. (5) Výskyt CI-AKI vede ke zvýšení hospitalizační mortality a mortality za 6 měsíců, 1 rok a 5 let. Rozvoj CI-AKI s nutností hemodialýzy je vzácný a postihuje méně než 1 procento nemocných. Je ale doprovázen vysokou mortalitou dosahující desítek procent. (6) 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. (7)

Principy prevence CI-AKI:

Obecně je můžeme rozdělit do čtyř skupin.

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. (8) Výhoda parenterálního způsobu podání tekutin oproti perorálnímu byla dříve prokázána pro fyziologický roztok a bikarbonát sodný. Na rozdíl od hydratace intravenózními roztoky vede forsírovaná diuréza k vyššímu riziku CI-AKI. (9, 10)

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 porovnáující kontrastní látky hypoosmolární a izoosmolární byly rozporuplné. (11-14)

U nemocných s chronickým onemocněním ledvin je doporučeno omezit množství podané kontrastní látky při jednom výkonu na 100 ml. (15)

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. (16,17) Periprocedurální hemofiltrace započatá na jednotce intenzivní péče u rizikových pacientů je pravděpodobně účinná v prevenci CI-AKI. (18)

Ad 4) Farmaka užívaná v prevenci CI-AKI:

Evidence podporující preventivní použití farmak není silná. Byla testována celá řada preparátů zahrnující kyselinu askorbovou, fenoldopam, kalciové blokátory, manitol, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, dopamin a statiny s doposud negativními výsledky. (8,11,19) N-acetylcystein byl používán v prevenci CI-AKI díky svým antioxidačním vlastnostem a možnému vlivu na vazodilataci v ledvinách a byl považován za pravděpodobně účinný. (8,20)

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 týkající se tohoto farmaka přinesly rozporuplné výsledky. (21) 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 (pPCI) pro akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI). Tato podskupina nemocných nebyla zařazována do naší studie intervenční. Přitom víme, že je zatížena vysokým rizikem rozvoje CI-AKI bez ohledu na vstupní renální funkce. (22) 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. (23) Zároveň máme v České republice málo dat o renálních komplikacích této léčebné metody.

Metodika

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.

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 (S-Cr). Nemocní byli v průběhu celé studie povzbuzováni k neomezenému perorálnímu příjmu tekutin. S-Cr byla opakovaně stanovena druhý den a při splnění vstupních kritérií byli pacienti zařazení do sledování. Pacienti 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 izoosmolární 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. S-Cr byla stanovena 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 definováno jako:

- 1) vzestup S-Cr $\geq 0,5$ mg/dl (44,2 $\mu\text{mol/l}$) absolutně nebo vzestup S-Cr $\geq 25\%$ relativně mezi počátkem a ukončením studie (definice CIN consensus panel) (15)
- 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) (24)

Odhad glomerulární filtrace (eGFR) byl proveden podle MDRD vzorce. (25)

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) za jeden kalendářní rok. 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. (26) Odhadnutá glomerulární filtrace (eGFR) byla vypočtena podle metodiky MDRD. CIN risk score a maximální povolená dávka kontrastní látky byly vypočteny dle originálních prací. (25, 27, 28)

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 $\mu\text{mol/l}$. (21,29) 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. 53 subjektů nesplnilo zařazovací a vylučovací kritéria, 28 subjektů odmítlo podepsat informovaný souhlas s účastí a 2 subjekty stáhly souhlas s účastí ve studii před jejím dokončením. 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 nejčastěji přijímaná hranice vyššího věku. (30)

Placebová a teofylinová skupina byly srovnatelné z pohledu rizikových faktorů CI-AKI a demografických dat. 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 1. 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 1. 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†
EFLK < 40% - počet (%)	6 (24)	8 (26)	0.88‡
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.

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.

† použit Studentův nepárový *t* test, ‡ použit Fisherův přesný test, † 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 2 zobrazuje SCr vstupní, před invazívním zákrokem a dále kontrolní SCr odebranou 48 hodin po koronarografii a/nebo PCI.

Tabulka 2. Sérová koncentrace kreatininu při vstupu do studie a při jejím ukončení.

Sérová hladina kreatininu	Kontrolní skupina (n= 25)	Teofylinová skupina (n= 31)	p
Vstupní (μmol/l)	182 ± 52	179 ± 40	0.62†
Kontrolní (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.

Kromě hodnoty S_{Cr} při vstupu do studie a jejím ukončení je důležitá absolutní a relativní změna S_{Cr} mezi těmito časovými body, tedy rozdíl mezi referenční a kontrolní sérovou hladinou kreatininu. Tento parametr se mezi placebovou a teofylinovou léčebnou větví podobně jako absolutní hodnota S_{Cr} také statisticky významně nelišil ($0,04 \pm 19,5 \mu\text{mol/l}$ vs. $7,13 \pm 26,8 \mu\text{mol/l}$; $p=0,267$).

V primárním sledovaném ukazateli se aktivní a kontrolní skupina nelišila a v našem souboru nebyla potvrzena hypotéza o preventivním efektu teofylinu na vzestup sérového kreatininu po koronarografii a/nebo PCI.

Sekundární výsledný ukazatel:

Sekundárním výsledným ukazatelem byl výskyt CI-AKI. Při plánování studie byla zvolena nejužívanější definice vzniklá dohodou CIN consensus working panel; vzestup S_{Cr} > 0,5 mg/dl ($44,2 \mu\text{mol/l}$) absolutně a/nebo o 25% relativně za 48 hodin po podání kontrastní látky. (15) 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 sledovaného ukazatele) a nové definice AKIN. (24) (tabulka 3)

Tabulka 3. Incidence CI-AKI v intervenční studii při použití různých definic. Kontrolní odběr S_{Cr} proveden 48 hodin po aplikaci kontrastní látky.

Definice CI-AKI	Placebo (n= 25)	Teofylin (n=31)	p
Acute kidney injury network (AKIN)	3 (12%)	8 (25,8%)	0,312
CIN consensus working panel [§]	0	3 (9,7%)	0,245

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

Další výsledky:

Hydratace

Kromě důkladné hydratace perorální byla prováděna i protokolem přesně definovaná hydratace parenterální. Význam parenterální hydratace dokumentuje statisticky významný rozdíl v průměrném příjmu a výdeji tekutin ve studované populaci mezi dny 2 a 3. Zatímco v den 2 byla podávána protokolem stanovená infúzní léčba a perorální tekutiny, v den 3 byly podávány pouze tekutiny per os. Tabulka 4 pro přehlednost ukazuje údaje shrnuté pro obě léčebné skupiny. Provedená analýza nezjistila rozdíl v bilanci tekutin mezi teofylinovou a placebovou skupinou.

Tabulka 4. 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

K porovnání byl použit Studentův nepárový t test.

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 izosmolární 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. Průměrný věk nemocných činil 63 ± 12 let. Čtvrtina nemocných byla mladší než 56 let a čtvrtina starší než 73 let. 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 ± 45,4 μmol/l. Průměrná odhadnutá glomerulární filtrace (eGFR) dle MDRD kritérií byla 65,6 ± 19,8 ml min⁻¹(1,73 m²)⁻¹, přičemž u 62% nemocných byla odhadnutá glomerulární filtrace vyšší než 60 ml min⁻¹(1,73 m²)⁻¹. Průměrná spotřeba kontrastní látky činila 173 ± 42 ml. Při všech výkonech byla použita trijodová aionální kontrastní látka iomeprol.

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 provést buď pro časné úmrtí, nebo pro předčasné propuštění z oddělení po podepsání negativního reversu. Kontrolní odběr kreatininu byl dostupný u **176 (86,7%)** všech 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 ± 25,2 hodin a mediánem 48 hodin.

Dynamika sérového kreatininu

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 jsme použili 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, vyšší zastoupení žen, nižší zastoupení hypertoniků, nižší průměrná ejekční frakce levé komory srdeční a vyšší zastoupení nemocných, kde byl akutní infarkt myokardu komplikován srdečním selháním třídy Killip IV. (tabulka 5)

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 a častěji byla zavedena intraaortální balónová kontrapulzace, dále byla častější nemoc kmene levé věnčité tepny a naopak méně častá nemoc jedné tepny. (tabulka 6)

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. (tabulka 7).

Výskyt CI-AKI v závislosti na třídě CIN Risk Score

CIN Risk Score bylo schopno reálně předpovědět výskyt CI-AKI i v případě primární PCI pro akutní STEMI. Očekávaný a reálný výskyt CI-AKI stoupal v závislosti na třídě CIN Risk Score. (nízké riziko 7,5% vs. 3%, střední 14,0% vs. 9,8%, vysoké 26,1% vs. 33,3% a velmi vysoké 57,3% vs. 45%).

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). (28) 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.

Užití hemoelimačních metod

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

Tabulka 5. 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 6. 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 dextra

Tabulka 7. 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

Diskuse

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*. 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. Mezi obecné nevýhody stanovení SCr patří jeho kolísání v závislosti na věku, pohlaví, svalové hmotě, metabolismu svalů a užívaných lécích. Nové markery poškození ledvin by mohly přinést možnost časnějšího a přesnějšího zjištění CI-AKI oproti sérovému kreatinu.

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. (21) Byla také použita jako významný parametr v metaanalýzách teofylinových studií. (29, 31)

Sekundární výsledný ukazatel, vliv definice CI-AKI na její incidenci

Definice CI-AKI není v současné podobě celosvětově sjednocena. Při posuzování shodné populace podle různých definic CI-AKI mohl být rozdíl v jeho hlášené incidenci až 7,5 násobný. (11, 32-34) Námí zjištěná data jsou v souladu s výše uvedenými literárními údaji. Podle použité definice se významně lišila i zjištěná incidence CI-AKI (tabulka 3). AKIN definice v našem souboru zachytila více případů CI-AKI, byla tedy senzitivnější.

V placebové větvi byl výskyt CI-AKI nižší oproti větvi teofylinové, rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti.

Důležitým zdrojem variability v zjištěné incidenci CI-AKI je načasování a frekvence kontrolního (postprocedurálního) odběru SCr. Nesprávnou volbou časového okna kontrolního odběru SCr může uniknout diagnóze až 60% případů CI-AKI. (35)

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.

V současné době je stále nejčastěji užívána k diagnóze CI-AKI definice CIN consensus working panel, proto byla zvolena jako rozhodující pro stanovení výskytu sekundárního výsledného ukazatele v naší intervenční studii. (15)

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

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. Velká řada prediktorů CI-AKI je neovlivnitelná a jejich vztah k rozvoji CI-AKI není jednoznačně kauzální. (36)

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 $60 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$. (15) 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 $20 \text{ ml min}^{-1}(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$.

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. (36) 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.

Teofylin v prevenci CI-AKI, porovnání literárních a námi zjištěných dat

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. (37)

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.(21)

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. (21) Ve studiích Abizaida et al. a Dussola et al. nemělo přidání teofylinu k intravenózní hydrataci žádný přínos. (38, 39)

Metaanalýzy teofylinových studií

V Bagshawově metaanalýze devíti randomizovaných studií byl zachycen trend ke snížení výskytu CIN u nemocných léčených teofylinem. (31)

Jiná metaanalýza provedená Ixem a kolegy zahrnuje sedm studií a vycházela z prací publikovaných v letech 1994-2003. Celkově zahrnuje 480 nemocných, velikost jednotlivých studií kolísá mezi 39 a 100 nemocnými.

Tabulka 8. 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

Nemocní zařazení do Ixovy metaanalýzy měli srovnatelné hladiny sérového kreatininu v teofylinových a placebových větvích (125,5 μmol/l vs. 123,7 μmol/l). Vzestup sérového kreatininu byl v placebových větvích o 11,5 μmol/l (5,3-19,4 μmol/l, interval spolehlivosti 95%; p=0,004) vyšší. Při započtení pouze dvojité slepých a placebem kontrolovaných studií činil tento rozdíl 17,5 μmol/l. Nadále zůstává otázkou, zda toto zlepšení renálních funkcí může mít reálný klinický dopad. (29) 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. Tabulka 7 může 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.

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.

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. Jsou to:

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. (40, 41) CIN consensus panel doporučuje, že u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 60 ml min⁻¹(1.73 m²)⁻¹ by dávka

kontrastní látky neměla přesahovat 100 ml. (15) Na rozdíl od jiných studií bylo v té naší použito menší množství kontrastní látky; riziko zhoršení renálních funkcí bylo tedy sníženo. 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 provázeno zvýšeným rizikem CI-AKI (28,41)

Podaná dávka kontrastu v naší intervenční studii zpravidla nedosahovala 100% MACD, medián činil 42%. Jelikož námi sledovaní nemocní byli velmi riziková stran rozvoje CI-AKI, katetrizující se snažili omezit množství podané kontrastní látky na minimum.

2) Typ použité kontrastní látky:

V posledních letech se preventivní studie CI-AKI v oblasti kontrastních látek zaměřily na porovnání izoosmolárního iodixanolu a hypoosmolárních kontrastních látek. 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. (11,14, 35)

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

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. (42) 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. (43)

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 výskyt CI-AKI. (44) Již dříve bylo prokázáno, že parenterální podání tekutin je v prevenci CI-AKI lepší než perorální. Nejvhodnější je podání izotonického fyziologického roztoku nebo izotonického bikarbonátu sodného. (9,10, 44) Zda je však podání kontinuální infúze lepší než rychlý bolus fyziologického roztoku těsně před výkonem nebo v průběhu výkonu zůstává nejasné. (11)

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.

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. 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 také 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 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. (42)

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 záhytu 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 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 byla nižší než v základní studii Marenziho, která na problematiku CI-AKI v této klinické situaci upozornila (**12,3% vs. 19%**). (42) Z metodických důvodů není při absenci znalosti zdrojových dat soubory přímo porovnávat, ale můžeme konstatovat zjevný rozdíl v množství podané kontrastní látky.

CIN Risk Score bylo vyvinuto jako pomůcka pro odhad rozvoje CI-AKI u nemocných podstupujících PCI obecně. Námi zjištěná data ukazují, že CIN Risk Score dokáže poměrně přesně predikovat rozvoj CI-AKI i u nemocných podstupujících primární PCI pro STEMI.

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. (45)

Nemocní s rozvojem CI-AKI neměli v našem souboru významně vyšší spotřebu kontrastní látky než ti bez rozvoje CI-AKI. Je možno se domnívat, že vznik CI-AKI tedy 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.

Omezení průřezové studie

Tato průřezová studie je omezena retrospektivní povahou svého vzniku. Nebyla dopředu stanovena kritéria sledování ukazatelů poškození ledvin (zejména SCr) a jejich načasování. Množství kontrastní látky bylo stanovováno s přesností na 50 ml podle vykázaných balení kontrastní látky.

Závěry

Intervenční studie

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.

Byla provedena **randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie**. Do ní 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 izosmolární 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 $< 0,5 \text{ ml/hod/ kg}$ 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 $0,5 \text{ ml/kg}$ 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 městnavé 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 průřezové 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 Kardiologickém oddělení Pardubické krajské nemocnice 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 trijodová 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 vstupní 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 jsme použili pro další hodnocení.

Porovnání nemocných s rozvojem CI-AKI a bez jeho rozvoje

Demografická a vstupní klinická data: 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%; $p < 0,0001$).

Procedurální charakteristiky: 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 inraaortální 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

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.

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 záchytu významného rozdílu v primárním výsledném ukazateli. Počet zařazených subjektů byl navíc srovnatelný se studiemi 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 záchytu 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 konsektivní 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 době nejvyšší v Evropě. Přitom jsme doposud měli málo dat o renálních komplikacích této léčebné metody.

Použitá literatura:

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002 May;39(5):930-6.
2. 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.
3. Solomon R. Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenges and future directions. *BMC Med* 2009;7:24.
4. 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.
5. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care.* 2009;13(3):211.
6. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997 Nov;103(5):368-75.

7. 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.
8. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006 Apr 11;113(14):1799-806.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):171-8.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2747-53.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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

Systém. American Journal of Cardiology 15 March 2008 (Vol. 101, Issue 6, Pages 812-819).

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
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. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

Přehled publikační činnosti autora:

Monografie:

Varvařovský I, Matějka J. Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů. Praha: Galén, 2008.

Původní články:

Matejka J, Varvarovsky I, Vojtisek P, Herman A, Rozsival V, Borkova V, Kvasnicka J. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by theophylline in elderly patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2010 Nov;25(6):536-42.

Pozn: Impakt faktor 1,716

Varvařovský I, Herman A, Matějka J, Rozsival V. Je angioplastika aterosklerotické stenózy renální tepny přínosná pro kontrolu hypertenze? *Interv Akut Kardiol*. 2009; 8(3): 121–123.

Večeřa J, Vojtíšek P, Varvařovský I, Matějka J et al. Stenóza kmene levé věnčité tepny a její klinický obraz. *Cor Vasa* 2009;51(6):392–396.

Matějka J, Varvařovský I, Vojtíšek P, Herman A, Rozsival V, Kvasnicka J. Prevence kontrastem indukované nefropatie ve starší populaci s chronickým onemocněním ledvin. *Interv Akut Kardiol*, 2008; 7(2):50-53.

Pleskot M, Babu A, Hazukova R, Stritecky J, Bis J, Matejka J, Cermakova E. Out-of-hospital cardiac arrests in patients with acute ST elevation myocardial infarctions in the East Bohemian region over the period 2002-2004. *Cardiology*. 2008;109(1):41-51.

Pozn: Impakt faktor 1.795

Varvařovský I, Matějka J, Herman A. Pozdní trombóza koronárního stentu a klopidogrel. *Vnitr Lek*. 2007 Oct;53(10):1085-91.

Varvarovsky I, Matejka J. Unintended stent extraction from a coronary artery during bifurcation coronary angioplasty. *J Invasive Cardiol*. 2007 Nov;19(11):496-9.

Varvařovský I, Křížová A, Matějka J, Rozsival V. Angioplastika renálních tepen radiálním přístupem. *Interv Akut Kardiol*. 2007; 6(4): 147–150.

Matějka J, Varvařovský I, Rozsival V, Herman A. Dvaapadesátiletý muž s restenózou v sirolimem potahovaném stentu. *Interv Akut Kardiol*. 2003; 2: 89 – 93.

Matějka J, Bobák M, Vojtíšek P, Franc P. Kontrola hypertenze v české části studie Pardubice Augsburg. *Vnitřní lékařství*. 1998 Nov; 44(11):633-6.

Přednášky na odborných setkáních:

Matějka J, Varvařovský I, Herman A, Rozsival V, Novotný V. Vliv předléčení thienopyridiny na výskyt krvácivých a ischemických komplikací u nemocných podstupujících elektivní koronarografii. XVIII. výroční sjezd ČKS, Brno, 17.5.2010.

- Matějka J. Když infarkt, tak v Česku. Seminář SVL ČLS JEP, Pardubice, 11.5.2010.
- Matějka J, Varvařovský I, Herman A, Rozsival V. Teofylin v prevenci kontrastem indukované nefropatie po koronarografii a/nebo PCI, randomizovaná studie. XX. workshop intervenční kardiologie, Praha, 15.-16.4.2010.
- Matejka J, Vojtisek P, Varvarovsky I, Herman A, Kvasnicka J, Rozsival V. Prevention of contrast-induced nephropathy by theophylline in elderly patients with chronic kidney disease. 16th Annual Meeting of the Alpe-Adria association of cardiology, Portorož, Slovenia, June 5 - 7, 2008.
- Matějka J. Krvácivé komplikace při léčbě NSTEMI – kde přechází užitek ve škodu? Vyzvaná přednáška PS Intervenční kardiologie v sekci Praktický pohled na akutní koronární syndromy očima doporučených postupů ESC. 25.5.2008, Brno. XVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti. Účastník panelové diskuse-předsedající.
- Matějka J. Krvácivé komplikace léčby akutních koronárních syndromů. Večer Spolku lékařů ČLS JEP, Chrudim, 16.9.2008.
- Matějka J. Novinky v antiagregační a antikoagulační léčbě v kardiologii. Vzdělávací akce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, Pardubice, 11.11.2008.
- Matějka J, Matějková A, Varvařovský I, Vojtíšek P, Herman A, Rozsival V, Kvasnička J. Prevence kontrastem indukované nefropatie ve starší populaci s chronickým onemocněním ledvin. 14. celostátní gerontologický kongres, Hradec Králové, 21.11.2008.
- Matějka J, Varvařovský I, Vojtíšek P, Kvasnička J, Herman A, Rozsival V, Bořková V. Teofylin v prevenci kontrastem indukované nefropatie ve starší populaci s chronickým onemocněním ledvin, randomizovaná studie. Večer Spolku lékařů v Pardubicích ČLS JEP, Pardubice, 18.9.2008.
- Matějka J. Akutní koronární syndrom – diagnóza a současná nemocniční léčba. III. Pardubické ošetřovatelské dny a III. Celostátní studentská vědecká konference bakalářských a magisterských studijních programů Ošetřovatelství a Specializace ve zdravotnictví, 26. 4. 2008, Pardubice.
- Matějka J, Varvařovský I, Kvasnička J, Herman A, Vojtíšek P, Rozsival V. Teofylin v prevenci kontrastem indukované nefropatie u pacientů podstupujících koronarografii. Randomizovaná studie. Supplementum Cor Vasa 2007;49(4):67. XV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, 13.-16. května 2007, Brno.
- Matejka J, Vojtisek P, Janousek R, Kvasnicka J. Helical CT pulmonary angiography in the setting of pulmonary embolism is associated with low risk of development of contrast induced nephropathy in daily practice. 14th Alpe Adria Cardiology Meeting, Cavtat, Croatia, May, 2006. Abstract: Liječ Vjesn 128: 135-136.
- Matějka J. Lokální krvácivé komplikace v běžné praxi – reálná četnost, rizikové faktory a klinický význam. XIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, PS intervenční kardiologie, Brno, 8. května 2006.
- Matějka J. Postkontrastová nefropatie po vyšetření intravaskulárně podanou kontrastní látkou (patofysiologie, výskyt, prevence). II. Regionální interní seminář. Téma: Kardiovaskulární komplikace u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Chrudim, 15.11.2006.

Matějka J. Invazivní léčba anginy pectoris. Okresní sdružení praktických lékařů Pardubice, 11.5.2005.

Matějka J. Diagnostika akutních koronárních syndromů. 4. přednáškový večer na téma Kardiovaskulární systém pořádaný Oddělením klinické biochemie a diagnostiky Krajské Nemocnice Pardubice pod záštitou ředitele KNP, 10. listopad 2005, hotel Zlatá Štika Pardubice.

Matejka J. , Vojtisek P., Danek T., Varvarovsky I., Franc P., Kvasnicka J. Infective endocarditis complicated by giant mycotic aneurysm of common femoral artery. 12th Alpe Adria Cardiology Meeting, April 29-May 1, 2004, Cividade del Friuli, Italy.

Matějka J. Léčba akutních koronárních syndromů. Seminář Okresního sdružení praktických lékařů, Kutná Hora, 12.5.2004.

Matějka J. Akutní koronární syndrom, v rámci Kvalita ošetrovatelské péče - konference s mezinárodní účastí odborných sekcí dermatovenerologie a interního lékařství v ošetrovatelství, Univerzita Pardubice 25. 5. 2004.

Matějka J. Novinky v invazivní kardiologii: Kardiologický seminář Ústí nad Orlicí, leden 2003.

Herman A, Varvařovský I, Rozsival V, Maňaska J, Vojtíšek P, Matějka J. Direktní PTCA u starších nemocných: 2. Konference Pracovní Skupiny Akutní Kardiologie České Kardiologické Společnosti, Karlovy Vary 11. – 13. prosince 2003.

Matějka J. Prevence infekční endokarditidy: Krajský stomatologický seminář, duben 2002, Pardubice.

Matějka J. Péče o nemocné po akutních koronárních syndromech: seminář pro Sdružení praktických lékařů, květen 2001, Pardubice.

Matějka J. Statiny v léčbě hyperlipoproteinémií: seminář pro praktické lékaře, září 2001, Kolín.

Matejka J., Widimsky P., Lisa L., Osmancik P.: Can stent implantation impair coronary blood flow in the acute phase of acute myocardial infarction : 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, 6.-9.6.2001, Cavtat-Dubrovnik, Chorvatsko.

Matějka J. Zhorší implantace stentu koronární průtok v akutní fázi infarktu myokardu?: posterová sekce, IX. výroční sjezd ČKS, 13.-16.5.2001, Brno.

Matějka J. Etiologie synkopy: Odborný večer ČLS- JEP, červen 2000, Pardubice.

Matějka J, Bobák M, Vojtíšek P, Franc P. Kontrola hypertenze v české části studie Pardubice - Augsburg: XV. pracovní konference o hypertenzi a VII. pracovní konference preventivní kardiologie, 8. - 10. října 1998, Rožnov pod Radhoštěm.

Matějka J, Bobák M, Vojtíšek P, Franc P. Kontrola hypertenze v české části studie Pardubice - Augsburg: XXIV. den mladých kardiologů, 9.6.1998, Praha.