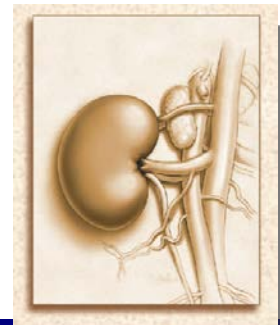


**Kontrastom inducirana nefropatija kod
bolesnika sa akutnim koronarnim
sindromom nakon perkutane koronarne
angiografije i intervencije
- osvrt i prikaz slučaja-**

Aida Ćorić

Klinika za hemodijalizu, KCU Sarajevo

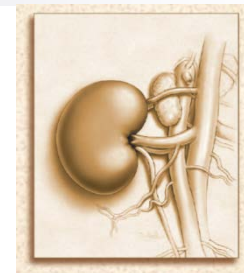
XIV nefrološka škola na Jahorini, 05-07.april 2019.



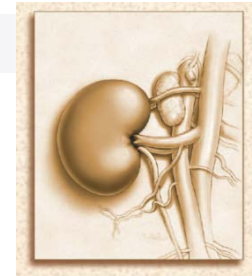
Uvod:

Akutni koronarni sindrom (ACS) odnosi se na skup kliničkih sindroma uzrokovanih naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom odgovarajućega dijela miokarda.

Uvod:



- Obuhvaća spektar od nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda, bez ST elevacije na EKG-u (NSTEMI prema engl. “non-ST elevation myocardial infarction“), *do infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI prema engl. “ST elevation myocardial infarction“).*
- Posljednja dva desetljeća 20. stoljeća obilježena su razvojem invazivnih kardioloških intervencijskih zahvata, posebno u liječenju ishemijske bolesti srca.
- Od 1977. god., kada je perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) uvedena u kliničku praksu (Andreas Gruentzig), tehnološki napredak s uvođenjem intrakoronarnih stentova, te akumulirano iskustvo operatera, omogućilo je široku primjenu ove tehnike u liječenju koronarne bolesti.

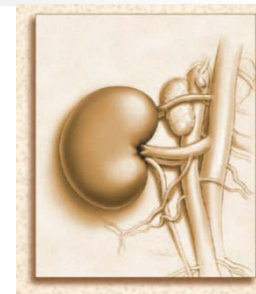


- Angiografiju koronarnih arterija izvodimo jodnim kontrastnim sredstvima, koja mogu, obzirom na osmolalnost, biti :
niskoosmolalna (hipotonična, hipoosmolarna) i visukoosmolalna (hipertonična, hiperosmolarna).
- Danas su u upotrebi uglavnom preparati manje osmolalnosti i vrlo rijetkih nuspojava i alergijskih reakcija.
- Neželjene reakcije mogu se podijeliti na: alergijske i nealergijske reakcije preosjetljivosti, toksičke reakcije i događaje koji nisu vezani uz izlaganje jodnim kontrastnim sredstvima.
- Kontrastna sredstva koja sadržavaju jod mogu izazvati nefrogenu sistemsku fibrozu i tireotoksikozu.

Kaftori JK, Abraham Z, Gilhar A. Toxic epidermal necrolysis after excretory pyelography. Immunologic mediated contrast medium reaction? *Int J Dermatol.* 1988;27:346-7.

Buttoni U, Pulsoni A, Innocenzi D et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with non- Hodgkin lymphoma: successful treatment with dexamethasone at high dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:140-2.

Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med.* 2000;18:39-45.



- Akutna bubrežna ozljeda -insuficijencija je sindrom akutnog zatajenja bubrežne funkcije s naglim padom glomerularne filtracije i retencijom vodikovih spojeva.
- Akutnu bubrežnu ozljedu karakterizira nagli gubitak sposobnosti bubrega da izlučuje otpadne tvari, koncentrira urin, te održava ravnotežu vode i elektrolita.
- Čest je klinički problem s visokim mortalitetom (50-80%), osobito u jedinicama intenzivnoga liječenja.

Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lamiere N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:509-514.

Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114:5-14.

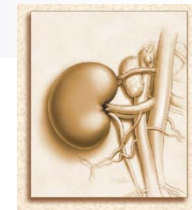


- Kontrastom izazvana nefropatija (**KIN**) je reverzibilna, neoligurična forma akutnoga zatajenja bubrežne funkcije, koje se definira porastom kreatinina u serumu za $44 \mu\text{mol/L}$ ili 25% od početne vrijednosti kreatinina.
- Porast kreatinina nastupa u prvih 48-72 sata nakon primjene kontrastnoga sredstva, a oporavak nastupa unutar 3-5 dana.
- S povećanjem upotrebe kontrastnih sredstava u dijagnostičke i intervencijske postupke, KIN je postao treći uzrok bolničkih akutnih zatajenja bubrega.
- KIN je značajno povezana sa stopom smrtnosti u bolesnika s hroničnom insuficijencijom bubrega, ali ne i u onih bez hronične insuficijencije bubrega.

Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005;172:1461-71.

McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephro-pathy. *Crit Care Clin*. 2005; 21:261-80.

Abe M, Morimoto T, Akao M et al. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;114:362-8.



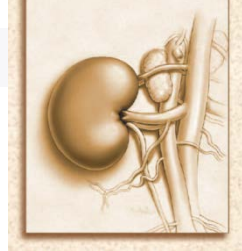
- S obzirom na to da ne postoji postupak kojim se ova komplikacija može izbjeći, preporučuje se prije svega prepoznavanje bolesnika s povećanim rizikom od ove komplikacije, a zatim i primjena preventivnih mjera koje treba prilagoditi riziku i stanju bolesnika.
- Najvažnija i najučinkovitija mjera je ograničavanje količine kontrasta, tako da odnos količine i glomerularne filtracije ne bude veći od 3,7 ili da maksimalna doza ne bude veća od 4 ml/kg.
- Povišen serumski kreatinin, odnosno snižena stopa glomerularne filtracije (GFR) prije primjene kontrastnog sredstva je vjerojatno najvažniji faktor rizika za razvoj KIN-a. Kod bolesnika s vrijednostima serumskog kreatinina iznad 106 $\mu\text{mol/l}$, rizik od nefrotoksičnosti raste eksponencijalno.

Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207-11.

McCullough PA, Adam A, Becker CR et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:27K-36K.

Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172:1461-71.

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;103:368-75.



- Oštećenje bubrežne funkcije kod šećerne bolesti predstavlja jednu od glavnih sekundarnih komplikacija ove bolesti.
- Intolerancija glukoze nije dokazana kao jasan faktor rizika za razvoj KIN-a.
- Stariji bolesnici imaju povišen rizik od razvoja KIN-a, a razlog je oslabljena bubrežna funkcija uslijed starije životne dobi, značajan komorbiditet (koronarna bolest, srčana insuficijencija), veća količina kontrasta tijekom PCI radi težeg stupnja koronarne bolesti i sl.
- McCullough i sur. objavili su da je rizik za razvoj KIN-a minimalan kod bolesnika koji su primili manje od 100 ml kontrasta.
- Retrospektivni podaci pokazali su da je volumen kontrastnog sredstva preko 125 ml značajan faktor rizika za razvoj KIN-a, osobito u bolesnika s ostalim faktorima rizika.

Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005;95:13-9.

Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36:730-40.

Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1991;32: 81-6.

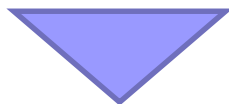
Nikolsky E, Mehran R. Understanding the consequences of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl. 5:S10-8.

Gupta R, Gurm HS, Bhatt DL, Chew DP, Ellis SG. Renal failure after percutaneous coronary intervention is associated with high mortality. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64:442-8.

Akutna bubrežna ozljeda

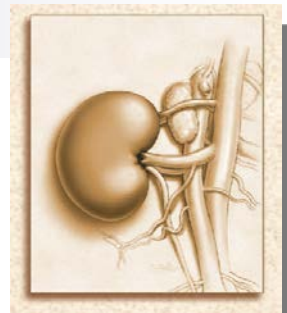


Starija populacija > 60 god.



Visok mortalitet





- U patofiziologiji nastanka KIN navodi se narušavanje bubrežne hemodinamike i mikrocirkulacije, osobito medularne kao posebno vulnerabilne, djelovanjem jednog radiokontrasta na promjene tubularne tekućine uslijed porasta osmolaliteta i viskoznosti kontrastnog filtrata.

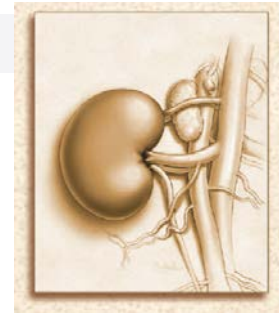
Kontrasna sredstva mogu biti:

- Hiperosmolalna kontrastna sredstva
(osmolalitet 1.400-1.800 mosmol/kg)
- Hipoosmolalna (500-850 mosmol/kg)
- Izoosmolalna (oko 290 mosmol/kg)



- Neosporno je i direktno citotoksičko djelovanje joda na stanice tubula i glomerula
- Doza od 100 ml radiokontrasta koncentracije 300 mg I/ml sadrži 30 g joda.
- Taloženje proteinskog detritusa kao i precipitiranje urične kiseline mogu dodatno oštetiti stanice bubrežnih tubula.
- Na životinjskim modelima radiokontrast prvo izaziva vazodilataciju na koju se nadovezuje perzistentna i intezivna vazokonstrikcija, ali je uzrok vazokonstriktorne faze još je nejasan.

Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol.1995;6:1451-8.

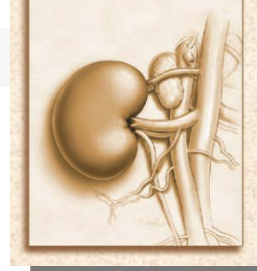


- Registrirane su razlike nastanka KIN obzirom na mjesto injiciranja radiokontrasta, pa je znatnija pojava nefropatije prilikom intraarterijske administracije, a i femoralni pristup je vulnerabilniji u odnosu na radijalni.
- Vjeruje se da je to usljed potrebe za većim volumenom kontrasta, kao i moguće embolizacije bubrežne mikrocirkulacije ateroskelotskim česticama kod već ranije ledirane stijenke arterija.

Stratt P, Bozzola C, Quaglia M. Pitfall in nephrology: contrast nephropathy has to be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease. J Nephrol. 2012;25:282-9.



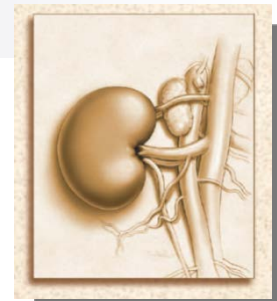
- Ponavljanje pretrage unutar 72 sata donosi visoki rizik razvoja KIN-a
- Neospornu prednost pred hiperosmolalnim jodnim radiokontrastima ima upotreba onih hipoosmolalnih (ioheksol, iopamidol).
- U KCU Sarajevo su u upotrebi hipoosmolalna kontrasna sredstva : Lomeron 350, Vispaque 320 i Emrad.
- Trenutno se koristi Vispaque 320 (iodixanolum).



U kardiološkoj literaturi postoji pokušaj jednostavnog izračuna (risk-score) u predviđanju razvoja KIN te rizik za potrebom liječenja dijalizom.

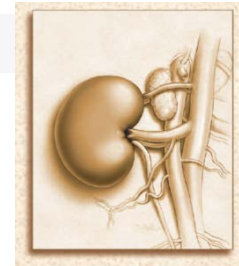
Navedeni alat je dostupan kao *Risk of Contrast-Induced Nephropathy Calculator*, a osnovni klinički rizični faktori za razvoj KIN kod pacijenata kod kojih se planira koronarografija i PCI su:

- sistolički arterijski tlak <80 mmHg;
- prisustvo intraarterijske balonske pumpe;
- srčano zatajivanje razreda NYHA III-IV ili anamneza ranijeg plućnog edema;
- životna dob viša od 75 godina;



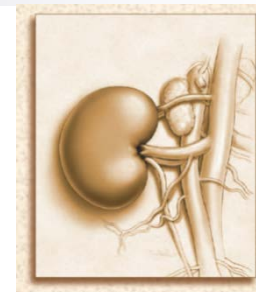
- vrijednosti hematokrita $<0,39$ kod muškaraca odnosno $<0,35$ kod žena;
- dijabetes mellitus;
- volumen kontrasta viši od 100 ml;
- preegzistentno renalno oštećenje.

Mehran R, Aymong E, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.*2004;47(7):1393-9.

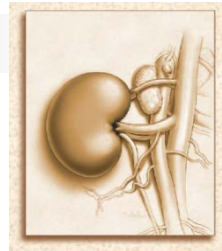


- Prevencija bolusima infundirane izotonične tekućine pokazala se korisnom jer smanjuje vrijeme kontakta jednog radiokontrasta sa stanicama bubrega čime se izbjegava direktna citotoksičnost, izbjegava se hipoksija i hipoperfuzija uslijed vazokonstrikcije, kao i snižavanje viskoziteta.
- Preporuka od 1 ml/kg/h fiziološke tekućine tokom 6-12 sati je široko i s razlogom prihvaćena, prije i nakon postupka.
- Korekcija anemije uslijed ev. gubitka krvi nezaobilazna je u prevenciji nastanka KIN-a.

Rubin SR, Abu-Assi E, Ocaranza-Sanchez R, et al. Contrast induced nephropathy and bleeding: a bidirectional link with prognostic values in ASC. J Am Coll Cardiol. 2013;61:E140



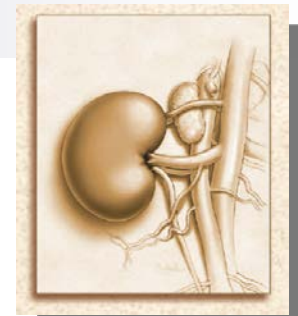
- Nema jasnih pokazatelja koristi od preventivne upotrebe bikarbonata, diuretika, a korištenje N-acetilcisteina je korisno u sprječavanju blagih oblika KIN, ali ne može zaustaviti razvoj teških oblika bolesti.
- Antioksidantno djelovanje lijeka je limitirano, ali uslijed jednostavne primjene i niske cijene poželjno ga je koristiti u dozi od 1200 mg/dan prije izvođenja postupka, uz ponavljanje doze nakon provedene procedure.



- Statini su se i u ovom slučaju pokazali korisnim u prevenciji, najčešće se preporuča doza od 40 mg atorvastatina
- Pokušaji s antagonistima kalcijskih kanala, dopaminom, atrijskim natriuretskim peptidom, teofilinom ili fenoldopom nisu pokazali jasnu terapijsku učinkovitost
- u smislu izbjegavanja KIN ili alergije na jod, gadolinij se upotrebljavao umjesto jodnih preparata, no uskoro se pokazalo da i ovaj radiokontrast može izazvati oštećenja bubrežnih funkcija.

Wu Y, Xu WL, Xia W, Shao Y, Xie F, Zhang C. High dose statins prevents contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome. *Am J Hypertens.* 2012;25:724.

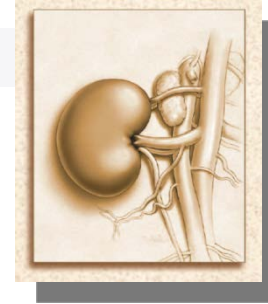
Solomon R, Deraay. Consensus Panel for CIN How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int Suppl.* 2006;69:51-



- Prvo izvješće o mogućoj povezanosti kontrasta koji sadrže ione gadolinija i njime izazvane nefrogene sistemske skleroze (NSS) bilo je prikazano 2006. godine.
- Sindrom obuhvaća i fibrozu skeletne muskulature, pluća, testisa i miokarda i često je fatalan.
- Smatra se da je incidencija NSS 2,9%- 4,0% i to isključivo u bolesnika s preegzistentnim oštećenjem glomerularne filtracije od $>30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, tj. u 4. stupnju hroničnog bubrežnog zatajenja, kao i u teškim oblicima akutnog bubrežnog zatajenja.

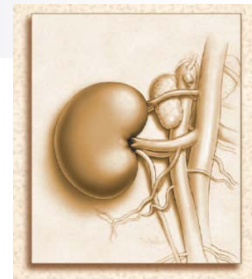
Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1104- 8.

Singer RM. Review of gadolinium-based contrast magnetic resonance imaging. <http://www.cewebsource.com/coursePDFs/ReviewGBCAsMRI.pdf> (9. 5. 2013).



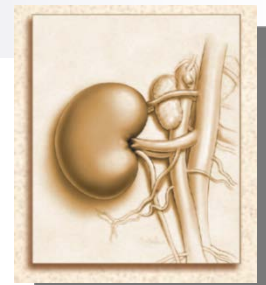
- Budući da nema efikasne terapije za NSS, potrebno je izbjegavati izlaganje gadoliniju pacijenata s hroničnim bubrežnim zatajenjem, te upotrebljavati alternativne pretrage.
- U slučajevima potrebe preventivni pristup bi bio upotreba makrocikličkih helata (gadoteridol), primjena najmanje moguće doze, izbjegavati ponavljanje pretrage, planirati provođenje hemodijalize, nakon provedene pretrage kao i tokom sljedeća dva dana za pacijente koji su već na dijalizi, iako nema jasno dokumentiranih pokazatelja da se tako sprječava NSS.
- Preporuka se bazira na farmakokinetici gadolinija očekujući korist od uklanjanja gadolinija dijalizom čiji je klirens >95%.
- Peritonealna dijaliza nije opcija uslijed njenog slabog klirensa

Prikaz slučaja:



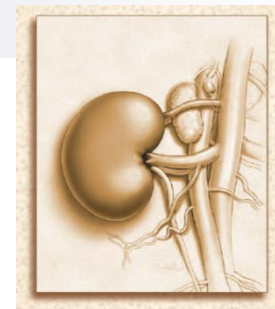
- Č.H., ženskog spola, 67 godina starosti, hospitalizirana zbog ACS (infarct dijafragmalnog zida)
- Hipertoničar i dijabetičar, 24 godine na insulinskoj terapiji.
- Nije imala izražen anemijski sy (hematokrit 39 %,hemoglobin13 g/l)
- Peti dan od urađene kateterizacije srca pozove se dežurni ljekar nefrolog naše klinike zbog vrijednosti azotnih materija:
kreatinin 852 umol/l, urea 26,5 mmol/L
(nismo imali pozive od strane kardiologa ranije !!!)
- Vrijednosti kalija 5,4 mmol/l
- Vrijednosti kreatinina po dolasku na kliniku su bile 87 umol/l

Prikaz slučaja :



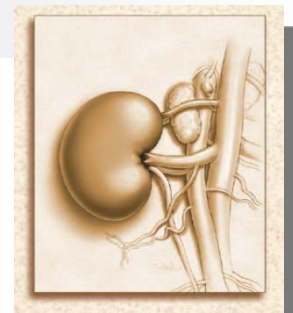
- Nema se uvida u vrijednosti kreatinina po urađenoj kateterizaciji unutar 48 sati !!!
- Nema se uvida u cito - biohemijsku analizu urina(proteinurija da/ne)
- Dobije se podatak da je postavljen stent i da je korištena veća količina kontrasta čak 600 ml, uz femoralni pristup.
- Nije imala hipotenzivne epizode (hipertenzivna, u startu RR 170 / 100 mm HG)
- U terapiji su se koristili :
ACE inhibitori (Enalapril 20 mg) ; beta blokatori (bisporolol);
diuretik(Lodix 20 mg i.v.);uz antiagregacionu terapiju(Plavix, ASA);
Niskomolekularni heparin (Clexane).

Prikaz slučaja:



- Sve vrijeme hospitalizacije očuvane diureze do 1200 ml prije pregleda nefrologa
- Plasira se CVK u desnu jugularnu venu, te obavi hitna dijaliza, dva dana za redom
- Pacijentica nakon dvije dijalize ima diurezu do 3000 ml, u poliuričnoj fazi sa padom kreatinina na **160 $\mu\text{mol/l}$** , tri dana poslije posljednje hemodijalize (peti dan od prvog nefrološkog pregleda)
- Obavljene su samo dvije akutne HD (UF 500 – 1000 ml)
- Hidrira se sa fiziološkom otopinom (2000 ml / 24 sata)
- Nije dat acetilcistein ranije
- Statin (Atoris) 20 mg svako veče
- Ne daje se diuretik tokom dva hemodijaliznog tretmana i tri dana poslije
- Koristi se beta blokator i antagonisti Ca kanala

Prikaz slučaja:

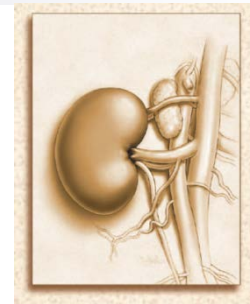


- Deseti dan po oporavku kreatinin 96 $\mu\text{mol/L}$, proteinurija 2,0 gr/L
- Ultrazvučno bubrezi uredne veličine i strukture.
- Prema Risk of Contrast-Induced Nephropathy Calculatoru:
Od osam navedenih riziko faktora pacijentica je imala **samo dva riziko faktora (veća količina kontrasta i dijabetes mellitus)**
- Korišten je **femoralni pristup** koji se opisuje kao rizičniji jer se koristi **veća količina kontrasta** nego kod radijalnog pristupa.

MDRD e GFR 58 $\text{ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ (prema vrijednostima od prijema)

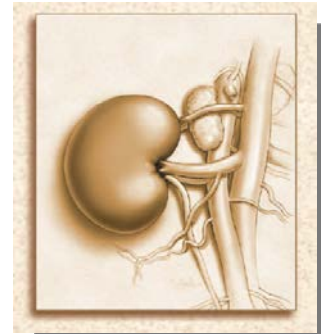
Napominjemo, jer su vrijednosti kreatinina u serumu bile uredne 87 $\mu\text{mol/L}$ (**III stupanj HBB !!!**)

Zaključak:



Zaključno kod pacijenata s kliničkim faktorima rizika za razvoj KIN poželjno je dnevno pratiti razinu kreatinina, uree i kalija tijekom tri dana, te ukoliko je porast azotnih substanci progresivan i prelazi 25% početne vrijednosti obavezno kontaktirati nefrologa.

- U prevenciji je preporučeno ordinirati 1ml/kg/h fiziološke tekućine tijekom 6-12 sati prije i nakon provedenog postupka, uz statine kao što smo naveli ,te ev. acetilcistein u dozi od 1.200 mg, posebno ako se ponavlja npr. CT sa kontrastom.

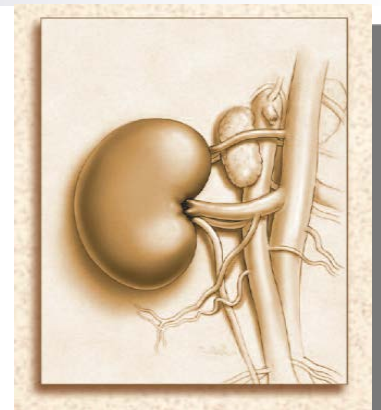


Neosporni su i potpuno jasni rizični faktori razvoja KIN kao što su : preegzistentna bubrežna lezija, pridružena šećerna bolest, visoki stupanj srčanog zatajivanja, visoka dob pacijenata, hipovolemija, dehidracija, veliki volumen radiokontrasta, istovremena terapija s ACE inhibitorima, nesteroidnim antireumaticima ili drugim poznatim nefrotoksinima, anemija.

Ponavljanje pretrage unutar 72 sata donosi visoki rizik razvoja KIN –a.

Mehran R, Aymong E, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;47(7):1393-9.

Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent-associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45:493-50



Hvala na pažnji