

# Prevenција kontrastom inducirane nefropatije

---

**Srdoč, Lori**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:054366>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2020-10-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Lori Srdoč

**PREVENCIJA KONTRASTOM INDUCIRANE NEFROPATIJE**

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lori Srdoč

PREVENCIJA KONTRASTOM INDUCIRANE NEFROPATIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Lidija Orlić, prim.dr.med.

2. Dr.sc. Slavica Kovačić, dr.med.

3. Prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Rad sadrži 25 stranica, četiri slike, šest tablica, 25 literaturnih navoda.

## Sadržaj

Uvod .....	1
Svrha rada .....	5
Ispitanici i postupci (Materijali i postupci) .....	6
Rezultati .....	7
Rasprava.....	12
Zaključak .....	18
Sažetak.....	19
Summary .....	20
Literatura.....	21
Životopis .....	25

## Popis kratica

KIN – kontrastom inducirana nefropatija

KS – kontrastno sredstvo

ABO – akutno bubrežno oštećenje

ACEI – inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi

KBB – kronična bubrežna bolest

CRP – C-reaktivni protein

KBC – klinički bolnički centar

LOCM – niskoosmolarna kontrastna sredstva

IOCM – izooosmolarna kontrastna sredstva

CT – kompjuterizirana tomografija

## Uvod

Kontrastom inducirana nefropatija (KIN) je potencijalno reverzibilni akutni poremećaj bubrežne funkcije definiran porastom serumskog kreatinina za 44  $\mu\text{mol/L}$  ili 25% njegove početne vrijednosti koja nastaje nakon primjene jodiranih kontrastnih sredstava (KS).(1) Sveukupno, KIN se javlja u približno 15% radiokontrastnih postupaka.(2) KIN je najčešće prolazan proces; porast kreatinina nastupa u prvih 48-72 sata od primjene KS dok se bubrežna funkcija najčešće vraća u normalu unutar 7-14 dana.(3) Ipak, kod manje od jedne trećine pacijenata zaostaje određeni stupanj bubrežnog oštećenja.(2) Sve je više dokaza da akutno bubrežno oštećenje (ABO) nakon primjene KS može biti predvodnik kronične bubrežne bolesti (KBB). KIN je izravno povezana s povećanjem smrtnosti, dugotrajnim pobolom, duljinom trajanja hospitalizacije i bolničkim troškovima.(2)

Za razvoj KIN-a važni su čimbenici rizika koje možemo podijeliti u dvije skupine. Prva skupina jesu rizični čimbenici od strane pacijenta; prethodna bolest bubrega (glomerularna filtracija  $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ ) i šećerna bolest tipa II najvažniji su čimbenici rizika za razvoj KIN-a. Drugi su još: dob (iznad 75), nekontrolirana hipertenzija, prethodno preboljena KIN, kongestivno zatajivanje srca, multipli mijelom, anemija, uzimanje potencijalno nefrotoksičnih lijekova (nesteroidni antireumatici, cisplatina, aminoglikozidni antibiotici, ACE inhibitori), hipoalbuminemija, ciroza jetre te hipotenzija koja zahtjeva inotrope u terapiji.(2) Rizični čimbenici od strane pacijenta imaju značajnu ulogu u porastu prevalencije KIN-a; kod visokorizičnih bolesnika prevalencija doseže 15%, dok u običnih bolesnika ne prelazi 1%.(2) Obzirom na navedeno pacijente u našem istraživanju podjelili smo u četiri kategorije rizika za razvoj KIN. Koristeći se preproceduralnom procjenom rizika, razvrstali smo ih u kategorije niskog, umjerenog, visokog i vrlo visokog rizika. Preproceduralni čimbenici rizika prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. *Preproceduralni čimbenici rizika*

<b>Preproceduralni čimbenici rizika</b>	<b>Bodovanje</b>
Prethodna izloženost KS unazad 72 sata	3
Ejekcijska frakcija < 45%	2
Preproceduralni serumski kreatinin > bazalnog SCr	2
Bazalni SCr > 1.5mg/dL	2
Šećerna bolest	2
eGFR < 44 mL/min	2
Dob > 73	1

Druga kategorija rizičnih čimbenika jesu oni koji su vezani uz sam postupak davanja KS te njihovih osobina. Kontrastna sredstva su neresorbirajuće otopine koje mogu biti visoko, nisko ili izoosmolarne. Oni djeluju kao osmotski diuretici; smanjuju reapsorpciju elektrolita duž nefrona i time uzrokuju povećanje izlučivanja urina.(2) Obzirom na topljivost u vodi, KS mogu biti ionska ili neionska, a obzirom na molekularnu strukturu (broj benzenskih prstena) mogu biti dimeri (dva benzenska prstena) ili monomeri.(2) KS prve generacije bila su visoke osmolarnosti ( $\approx 1000-2500$  mOsm/kg) u usporedbi s plazmom (290 mOsm/kg).(24) Druga generacija KS uglavnom je karakterizirana nižom osmolarnošću (400-800 mOsm/kg) što se postiglo stvaranjem ionskih dimera ili neionskih monomera.(24) Posljednji korak u evoluciji KS bio je razvoj izoosmolarnih KS (290 mOsm/kg) koji su neionski dimerni spojevi.(24) Smanjenje osmolarnosti kod suvremenih KS poboljšava njihovu sigurnost no ipak to smanjenje osmolarnosti KS, uzrokuje povećanje njihove viskoznosti. Viskoznost jako ovisi o koncentraciji joda u otopini, ona se povećava eksponencijalno njegovoj koncentraciji i kao takva snažno utječe na poremećaj bubrežne funkcije. KS s višom viskoznošću povećavaju viskoznost mokraće, što dovodi do većeg intratubularnog tlaka koji uzrokuje nisku brzinu



protoka i klirens urina, što zauzvrat produžava bioraspoloživost KS čime dolazi do izraženije tubularne ozljede.(24) Stoga rizičnost za razvoj KIN-a raste primjenom većih koncentracija KS te primjenom KS visoke osmolarnosti i gustoće.

Osim prethodno opisanog mehanizma štetnog djelovanja KS, postoje i brojni drugi. Kontrastno sredstvo djeluje na različitim anatomskim mjestima unutar bubrega i ostvaruje negativan učinak putem više mehanizama. Uzrokuje izravni citotoksični učinak na stanice proksimalnog tubula kanala bubrega, povećava stanično oštećenje slobodnim kisikovim radikalima i povećava otpor protoka krvi u bubregu.(25)

Također pogoršavaju bubrežnu vazokonstrikciju, osobito u dubljim djelovima vanjske medule. To je osobito važno u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), jer je njihova već postojeća abnormalna vaskularna patologija pogoršana djelovanjem KS.(3) Vazokonstrikcija posredovana KS-om rezultat je izravnog djelovanja KS na glatki mišić krvnih žila i na krvožilne metabolite kao što su adenzin i endotelin.(2) Osim tog učinka, KS imaju i osmotsko svojstvo kojim smanjuju reapsorpciju vode u lumenu, posljedično tome dolazi do nakupljanja vode u intersticiju koja dovodi do porasta intersticijskog tlaka.(2) Zajedno s povećanim opterećenjem distalnih tubula, smanjuje se glomerularna filtracija i povećava se lokalni pritisak na *vasa recta*. Sve to doprinosi pogoršanju medularne hipoksemije i bubrežne vazokonstrikcije.(2)

Osim djelovanja KS na bubreg i posljedični razvoj KIN-a, KS mogu uzrokovati i anafilaktoidne reakcije. Anafilaktoidne reakcije koje uzrokuju mogu biti: blage (mučnina, povraćanje, osip i svrbež), srednje (urtikarija, edem lica, hipotenzija, bronhospazam) i teške (šok, edem larinksa, konvulzije, respiratorni i kardijalni arrest).(3)

Kako bi se smanjila učestalost KIN-a potrebna je odgovarajuća prevencija. Najvažnija, najuspješnija i najčešća metoda prevencije je osiguravanje dovoljne hidracije pacijenata.

Odgovarajuća hidracija postiže se oralnom hidracijom i parenteralnom primjenom fiziološke otopine. Druge metode prevencije uključuju: korištenje alternativnih radioloških metoda kod viskorizičnih pacijenata, korištenje manjih količina KS, upotrebu izosmolarnih KS, te primjenu antioksidansa acetilcisteina koji je uz metodu hidracije druga najčešća preventivna metoda.(2) Acetilcistein je izravni čistač slobodnih kisikovih radikala te poboljšava protok krvi uzrokujući vazodilataciju.(2) Upravo zbog svojih antioksidativnih i vazodilatacijskih svojstava acetilcistein ima zaštitno djelovanje za razvoj KIN-a.

Rutinsko davanje lijekova kao što su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) ili davanje diuretika se ne preporučuje. Međutim, trebalo bi izbjegavati i lijekove koji imaju dokazani nefrotoksični učinak kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), metformin i cisplatina.(3) Preventivno korištenje hemodijalize ili hemofiltracije također nije pokazalo nikakvu korist i ne preporučuje se.(2)

Što se tiče samog liječenja ono je uglavnom suportivno, usmjereno je na regulaciju balansa tekućina i elektrolita.(3) Neki pacijenti mogu zahtijevati i dijalizu. Bolesnici kojima je potrebna dijaliza imaju znatno lošiju prognozu, stopa njihove smrtnosti je 35,7%, dok kod pacijenata kojima ona nije potrebna njihova stopa smrtnosti je daleko niža i iznosi 7,1%.(2)

Provedenim istraživanjem željeli smo utvrditi razvoj KIN-a kroz period praćenja od godinu dana kod bolesnika s od ranije prisutnom kroničnom bubrežnom bolesti kod kojih je bila indicirana neka vrsta radiološke pretrage uz primjenu KS u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.

## **Svrha rada**

Povećanjem upotrebe kontrastnih sredstava u dijagnostičkim i intervencijskim postupcima, KIN je postao treći uzrok bolničkih akutnih zatajenja bubrega i progresije bubrežnog oštećenja kod već prethodne bubrežne bolesti.(1) Obzirom na to da ne postoji postupak kojim se ova komplikacija može izbjeći, važno je prepoznavanje bolesnika koji imaju povećani rizik od razvoja KIN-a , pogotovo bolesnika koji boluju od kronične bubrežne bolesti (KBB) i šećerne bolesti, a zatim i primjena preventivnih mjera koje će umanjiti taj rizik za daljnje bubrežno oštećenje.(1) Ciljevi ovoga istraživanja bili su utvrditi učestalost bubrežne insuficijencije nastale zbog kontrastnih sredstava, utvrditi metode prevencije razvoja KIN-a u rizičnih pacijenata i utjecaj preventivnih metoda na razinu bubrežnog oštećenja kao i ostale komorbiditete koji bi mogli upućivati na mogući ishod bolesti u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u periodu praćenja od godinu dana.

## Ispitanici i postupci

U naše retrospektivno istraživanje uključeni su bolesnici koji su u razdoblju od siječnja 2017. godine do prosinca 2018. godine u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega Klinike za internu medicinu, Kliničkog bolničkog centra Rijeka primali parenteralnu hidraciju prije i poslije primanja kontrastnih sredstava. Ukupan broj bolesnika je 17, od toga šest osoba ženskog spola i 11 osoba muškog spola. Prosječna dob je  $73,17 \pm 7,35$  (59-84) godina. Svi analizirani bolesnici primili su otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) prije i nakon primanja kontrastnog sredstva u ukupnoj količini od 1500 ml. Medicinski podaci su dobiveni uvidom u bolnički informatički sustav (BIS) te iz zapisnika dnevne bolnice. Podaci o socio-demografskim karakteristikama uključivali su dob i spol, a uzeta je još i njihova težina. Klinički su podaci uključivali vrstu pretrage za dobivanje KS, vrijednosti dobivene hidracije prije i poslije dobivenog KS, primarnu bolest, prosječne vrijednosti serumskog kreatinina prije hospitalizacije te 24 sata nakon dobivenog KS. Kroz period praćenja (mjesec dana, tri mjeseca, šest mjeseci i godinu dana po otpustu) određivana je vrijednost serumskog kreatinina, stopa glomerularne filtracije, ureje, vrijednost hemoglobina, albumina, C reaktivnog proteina (CRP), glukoze, natrija, kalija i feritina.

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni pomoću metoda deskriptivne statistike. Prikazani su kao srednje vrijednosti, uz standardnu devijaciju te minimalne i maksimalne vrijednosti gdje je bilo potrebno. Za statističku obradu koristili su se programi Statistica 12.0 i Microsoft Excel (inačica Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD).

## Rezultati

U razdoblju od siječnja 2017. godine do prosinca 2018. godine u 17 bolesnika (šest žena i 11 muškaraca) korištena je metoda hidracije za prevenciju razvoja KIN-a. Prosječna dob bila je  $73,17 \pm 7,35$  (59-84) godina, a prosječna težina  $79,64 \pm 14,31$  (62-108) kilograma.

Tablica 2. *Udio žena i muškaraca u istraživanju*

Žene	6	34,30%
Muškarci	11	64,70 %
Ukupno	17	100 %

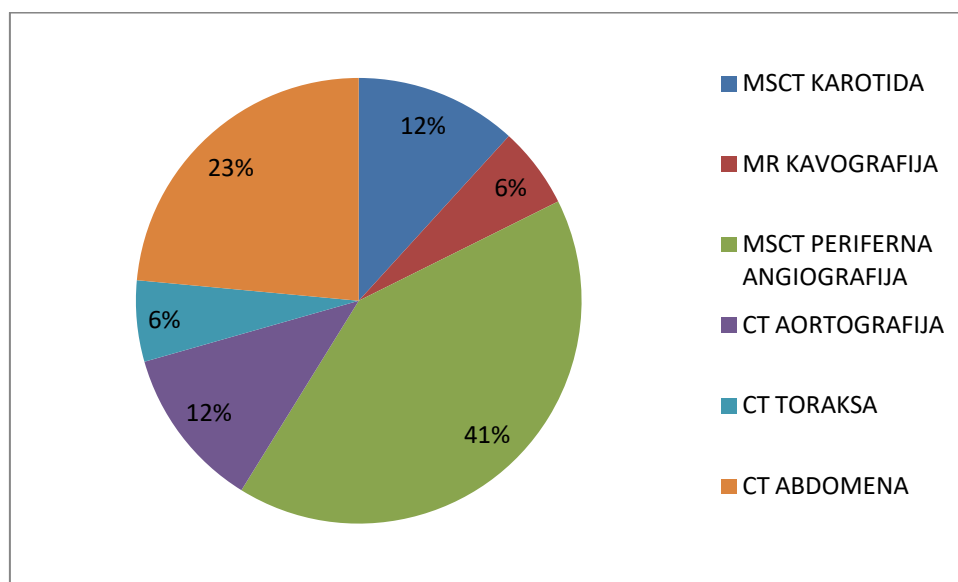
U trećem stadiju KBB bilo je šest bolesnika (42,86%), u četvrtom njih pet (35,71%) te u petom stadiju troje bolesnika (21,43%).

Tablica 3. *Stadij kronične bubrežne bolesti u pacijenata oboljelih od KBB-a*

Stadiji kronične bubrežne bolesti	Broj pacijenata	Postotak (%)
G3	6	42,86%
G4	5	35,71%
G5	3	21,43%
	14	100%

Obzirom na kategorije rizika razvoja KIN-a, 12 pacijenata (70,59%) bilo je visokog rizika, troje pacijenata (17,65%) umjerenog rizika, jedan pacijent (5,88%) vrlo visokog rizika, dok je jedan pacijent (5,88%) bio niskog rizika.

Najčešća pretraga koja je dovela do uzimanja kontrasta bila je MSCT periferna angiografija 41% (7 ispitanika). Ta pretraga kao i ostale pretrage i njihova učestalost prikazane su na Slici 1.



Slika 1. Kontrastne pretrage

Pošto svi analizirani pacijenti spadaju u kategoriju rizičnih za dobivanje KIN-a, prije provedene pretrage svi su bili hidratizirani otopinom 0,9% natrijevog klorida. Njih je 15 prije pretrage dobilo po 500 ml 0,9% NaCl-a dok je njih dvoje dobilo po 1000ml 0,9% NaCl-a. Isto tako nakon same pretrage ponovno su bili hidratizirani, njih 15 s 1000ml 0,9%NaCl-a i njih dvoje s 500ml 0,9%NaCl-om. Sveukupno svaki je primio po 1500ml fiziološke otopine. Prosječna vrijednost kreatinina prije uzimanja KS bila je  $211,35 \pm 82,61$  (98-372)  $\mu\text{mol/L}$ . 24 sata nakon uzimanja KS prosječna vrijednost kreatinina bila je  $243,93 \pm 92,06$  (123-401)  $\mu\text{mol/L}$ . Ostali parametri koji su bili praćeni prije i 24 sata nakon uzimanja KS prikazani su na Tablici 4.

Tablica 4. Parametri praćeni prije i 24 sata nakon uzimanja kontrastnog sredstva

	Prije uzimanja kontrastnog sredstva	24 sata nakon uzimanja kontrastnog sredstva
<b>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	211,35 $\pm$ 82,61	243,93 $\pm$ 92,06
<b>Ureja (mmol/L)</b>	15,07 $\pm$ 5,46	16,41 $\pm$ 5,44
<b>eGFR (ml/min)</b>	28,05 $\pm$ 15,22	22,26 $\pm$ 8,97
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	119,06 $\pm$ 16,78	116,38 $\pm$ 20,85
<b>Albumin (g/L)</b>	44,25 $\pm$ 1,73	41,86 $\pm$ 4,19
<b>CRP (mg/L)</b>	4,28 $\pm$ 5,4	20,10 $\pm$ 51,50
<b>Natrij (mmol/L)</b>	140,06 $\pm$ 3,25	139,73 $\pm$ 3,03
<b>Kalij (mmol/L)</b>	4,60 $\pm$ 0,60	4,33 $\pm$ 0,58
<b>Feritin (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	213,71 $\pm$ 87,38	97,50 $\pm$ 95,08
<b>Glukoza (mmol/L)</b>	5,97 $\pm$ 0,94	6,43 $\pm$ 1,33

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija

Također smo bolesnike pratili nakon mjesec dana, tri mjeseca, šest mjeseci te nakon godinu dana od otpusta. Prosječne vrijednosti tih parametara navedene su u Tablici 5.

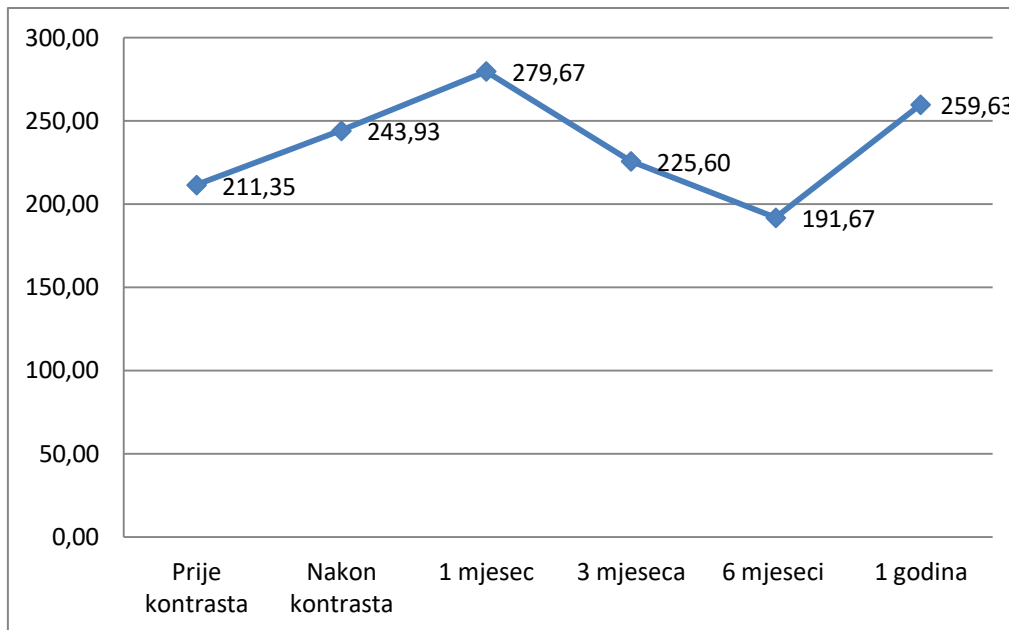
Tablica 5. *Prosječne vrijednosti svih parametara praćene u razdoblju od godinu dana*

	<b>Nakon mjesec dana</b>	<b>Nakon tri mjeseca</b>	<b>Nakon šest mjeseci</b>	<b>Nakon godinu dana</b>
<b>Kreatinin (μmol/L)</b>	251,25 ± 104,58	225,60 ± 108,00	190,60 ± 74,60	256,62 ± 131,43
<b>Ureja (mmol/L)</b>	18,28 ± 7,43	14,57 ± 5,18	18,06 ± 8,06	17,73 ± 7,86
<b>eGFR (ml/min)</b>	21,83 ± 11,63	31,54 ± 20,82	32,00 ± 27,93	24,37 ± 19,13
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	113,00 ± 16,37	123,27 ± 17,80	112,50 ± 23,78	117,20 ± 14,80
<b>Albumin (g/L)</b>	36,93 ± 2,92	45,20 ± 1,41	43,93 ± 2,45	42,36 ± 3,09
<b>CRP (mg/L)</b>	8,7 ± 9,77	1,50 ± 4,20	6,48 ± 7,14	4,68 ± 7,84
<b>Natrij (mmol/L)</b>	140,00 ± 2,50	138,27 ± 4,60	137,37 ± 5,04	140,01 ± 3,71
<b>Kalij (mmol/L)</b>	4,67 ± 0,45	4,15 ± 0,67	4,38 ± 0,80	4,67 ± 0,44
<b>Feritin (μg/L)</b>	157,40 ± 44,88	72,66 ± 51,73	209,25 ± 90,54	115,50 ± 74,24
<b>Glukoza (mmol/L)</b>	7,36 ± 2,82	5,97 ± 1,46	5,72 ± 0,82	5,88 ± 0,77

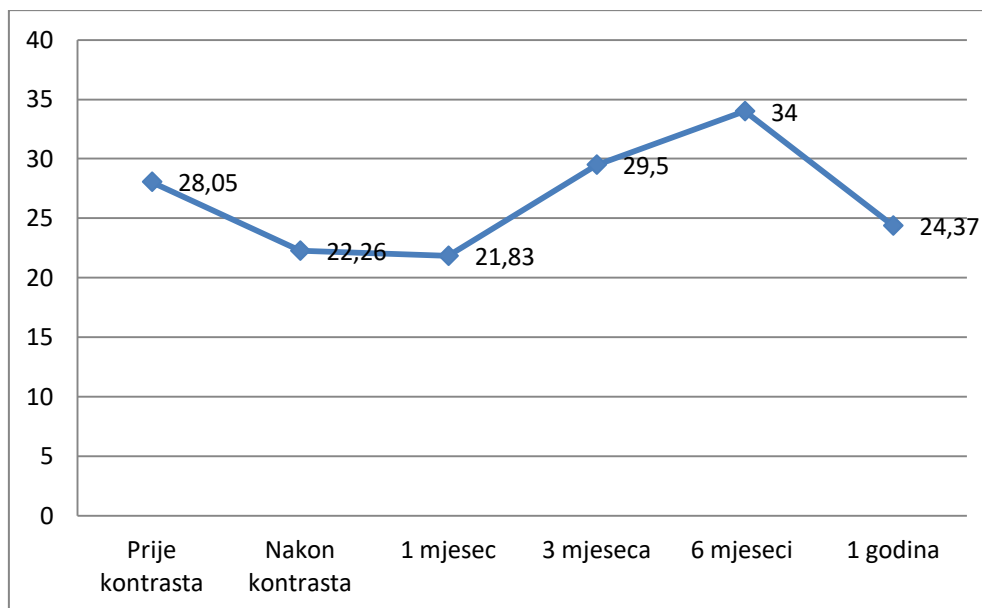
Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

Usporedbom prosječnih vrijednosti serumskog kreatinina prije primljenog KS-a, 24 sata nakon primanja kontrasta te nakon godinu dana praćenja, nije bilo statistički značajnih promjena u praćenim parametrima.





Slika 2. Prikaz prosječnih vrijednosti kreatinina kroz period praćenja od godinu dana



Slika 3. Prikaz prosječnih vrijednosti eGFR-a kroz period praćenja od godinu dana

Od navedenih bolesnika svega šest bolesnika (35,29%) su upućena na kontrolu nefrologa mjesec dana po otpustu, deset (58,82%) nakon tri mjeseca, šest (35,29%) nakon šest mjeseci te osam (47,05%) nakon godinu dana.

## Rasprava

Kontrastom inducirana nefropatija jedan je od najčešćih uzroka ABO u bolničkim uvjetima s ukupnom incidencijom od oko 12%. Ona je treći najčešći uzrok ABO nakon hipoperfuzije bubrega (42%) i postoperativnog bubrežnog oštećenja (18%). Incidencija KIN-a nakon primljenog KS je između 0-24% što dakako ovisi o prevalenciji rizičnih čimbenika koje bolesnik ima. Incidencija KIN-a kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom je jako niska i iznosi svega (0-5%), dok je nekoliko prospektivnih istraživanja utvrdilo incidenciju od 12-27% kod pacijenata s već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije.(3) Istim istraživanjem kao najveći rizik istaknula se dijabetička nefropatija kao rizični čimbenik za čak 50% slučajeva usprkos prethodnoj hidraciji i korištenju LOCM-a. U našem istraživanju kod svih analiziranih pacijenata postojali su rizični čimbenici. 15 bolesnika već je prethodno bolovalo od KBB-a, četiri bolesnika od šećerne bolesti, dok je kod dva bolesnika prethodno trasplantiran bubreg. Zbog važnosti poveznice rizičnih čimbenika i razvoja KIN-a danas postoje sustavi bodovanja koji služe za procjenu rizika od razvoja KIN-a.(2) Koriste se najčešće dva sustava, a to su sustav bodovanja po Mehranu i Bartholomewu.

Tablica 6. Sustavi procjene rizika za razvoj KIN-a po Mehranu i Bartholomewu

MEHRAN	BARTHOLOMEW
Intraaortalna balon pumpa (IABP) = 5 bodova	IABP
Zatajenje srca = 5 bodova	Urgentna koronarna intervencija
Serumski kreatinin >1.5 mg/dL = 4 boda	Šećerna bolest
Dob >75 = 4 boda	Zatajivanje srca
Anemija = 3 boda	Hipertenzija
Šećerna bolest = 3 boda	Periferna vaskularna bolest
Kontrastno sredstvo =1 bod za svakih 100mL	Volumen korištenog KS
	Klirens kreatinina < 60mL/min

Meta analiza koja je uključivala 40 istraživanja, pokazala je da je incidencija nakon kompjuterizirane tomografije (CT) 6%, 9% nakon perifernih angiografija i 4% nakon intravenozne pijelografije.(3) U našem istraživanju pretraga koja je imala najveću incidenciju za razvoj KIN-a također je bila periferna angiografija (41%).

Kontrastom inducirana nefropatija kao treći uzrok ABO-a nema specifičnu terapiju stoga je izuzetno važna njegova prevencija, kako prepoznavanje rizičnih pacijenata tako i korištenje raznih metoda koje su se pokazale učinkovitima u smanjenju njegove incidencije. U KBC-u Rijeka kao i u našem istraživanju metoda prevencije koja se koristila bila je hidracija 0,9% otopinom NaCl-a koja se primjenila prije primanja KS-a te nakon uzimanja KS-a u rizičnih pacijenata.

Mnoge su strategije korištene za prevenciju KIN-a. One uključuju oralnu hidraciju, volumnu ekspanziju otopinom NaCl-a, otopinom bikarbonata ili njihovom zajedničkom primjenom, primjena N-acetilcisteina, prestanak korištenja metformina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatora angiotenzinskih receptora (ARB-ovi) te prestanak korištenja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u kroničnoj terapiji; hemofiltracija i hemodijaliza; primjena statina; korištenje niskoosmolarnih KS (LOCM), izoosmolarnih KS (IOCM), ili neionskih KS-a; te smanjenje volumena primljenog KS-a.(4) Unatoč brojnim strategijama prevencije, nema jasnog koncenzusa u kliničkoj praksi za korištenje najučinkovitije intervencije u prevenciji KIN-a. (4)

Dugi niz godina intravenozna primjena fiziološke otopine se širom svijeta koristi za prevenciju KIN-a. Niti jedna studija iz prošlosti nije procijenila djelotvornost hidracije u odnosu na nehidraciju, najvjerojatnije zbog etičkih razloga. Stoga se može postaviti pitanje kako je točno utvrđen koncept hidracije kao metode prevencije KIN-a.(17) Usporedbom randomiziranih kontrolnih studija i kontrolnih subjekata koji uopće nisu primili profilaksu

hidracijom, rezultati studija sugerirali su na jasnu korist primjene fiziološke otopine za prevenciju razvoja KIN-a.(18) U našem istraživanju kao metoda prevencije također se koristila metoda hidracije. Statističkom analizom vrijednosti kreatinina prije uzimanja KS-a, te nakon 24 sata od uzimanja KS nije postojala statistički značajna razlika u njegovoj koncentraciji. Isti rezultati dobiveni su i usporedbom vrijednosti kreatinina prije uzimanja KS-a i njegovih vrijednosti nakon perioda praćenja od godinu dana. Time smo potvrdili da je metoda hidracije uspješna i učinkovita metoda prevencije razvoja KIN.

Nedavna AMACING studija postavila je pitanje koristi hidracije. To je bila prospektivna, randomizirana studija koja je istražila isplativost hidracije kao metode prevencije KIN-a. Cilj ove studije bio je ispitati kliničku učinkovitost i isplativost hidracije kao metode prevencije.(19) Studija je u razdoblju praćenja od dvije godine prikupila podatke od 660 visoko rizičnih pacijenata koji su nasumično raspoređeni u grupu koja je dobivala intravensku hidraciju kao profilkasu (n=328) i grupu koja nije imala niti jednu od metoda profilakse (n=332).(19) Rezultati tog istraživanja pokazali su da razlika učestalosti pojave KIN-a u te dvije grupe nije bila statistički značajna. Stoga su zaključili da ne korištenje hidracije u odnosu na njenu primjenu je jeftinije, a time i isplativije. Obzirom na navedeno, kao i činjenicu da je 18 pacijenata (5,5%) imalo komplikacije zbog dobivanja tekućine, ne primanje profilakse bi se trebalo razmotrit kod visokorizičnih pacijenata kojima je stupanj glomerularne filtracije veći od 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.(19)

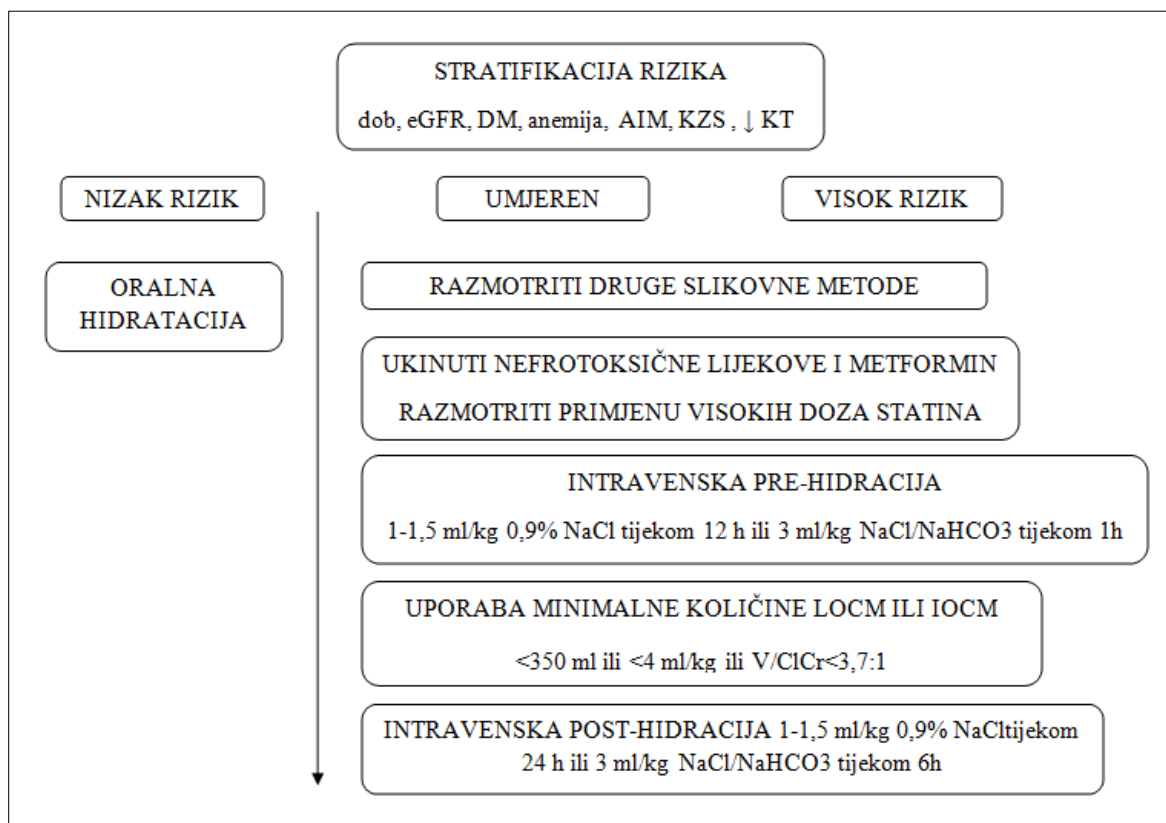
Velika meta analiza koja je uključila 86 randomiziranih studija na temu preventivnih metoda suzbijanja KIN-a u razdoblju do 1998. do 2015. godine uspoređivala je uspjeh primjene N-acetilcisteina s fiziološkom otopinom, izoliranu primjenu fiziološke otopine, te primjenu intravenoznog natrijevog bikarbonata i statina.

Tom meta analizom zaključilo se da primjena fiziološke otopine te N-acetilcisteina u kombinaciji s fiziološkom otopinom ostvaruje najviše učinaka u prevenciji razvoja KIN-a. U patofiziološkom smislu N-acetilcistein je izravni čistač slobodnih radikala te poboljšava protok krvi kroz krvne žile djelujući na oslobađanje dušikovog oksida. Kao rezultat, vjeruje se da i antioksidacijska i vazodilatacijska svojstva N-acetilcisteina štite od razvoja KIN-a.(9) Unatoč tome što je N-acetilcistein lako dostupan, siguran i ima prihvatljivu cijenu te je u kombinaciji s fiziološkom otopinom postigao uspjeh, dokazi za njegovu uporabu kao lijeka za prevenciju KIN-a još uvijek nisu dovoljno jaki da bi se podržala njegova rutinska uporaba, upravo iz navedenog on niti nije uvršten ni u jedne smjernice za prevenciju KIN-a.(10) Njihova analiza pokazala je isto tako manji učinak primjene i.v natrijevog bikarbonata od primjene obične fiziološke otopine za razvoj KIN-a. Glavni razlog korištenja i.v natrijevog bikarbonata za sprječavanje razvoja KIN-a je njegova sposobnost alkalizacije tubularne tekućine što smanjuje proizvodnju slobodnih kisikovih radikala koji mogu uzrokovati KIN.(11) Druge dvije meta analize od Yang, Zhang i suradnika dobile su rezultate koji pokazuju primjenu bikarbonata boljom od izolirane primjene fiziološke otopine.(5,6) Te dvije meta analize temeljile su uspjeh primjene bikarbonata na temelju jednog provedenog istraživanja. S obzirom na oprečne rezultate uspjeha primjene bikarbonata u usporedbi s drugim metodama prevencije njegova uloga u primjeni prevencije KIN-a još je uvijek upitna.

Uloga statina kao metode prevencije KIN-a pokazala se učinkovitom u brojnim istraživanjima. Ta istraživanja su pokazala da bi se statini koji se trenutno koriste za snižavanje koncentracije kolesterola, trebali koristiti i u prevenciji KIN-a jer djeluju kao stabilizatori endotela te kao čistači slobodnih radikala čime smanjuju oksidativni stres i upalu. Štoviše, statini mogu smanjiti reapsorpciju KS u tubulima bubrega što smanjuje toksičnost unutar njih.(8)

Rezultati meta analize Subramaniam i suradnika koja je uključivala osam randomiziranih istraživanja koja su uspoređivala djelotvornost primjene statina u kombinaciji s fiziološkom otopinom i izoliranu primjenu fiziološke otopine u prevenciji KIN-a, pokazali su da statini imaju klinički značaj, ali ne i statistički značajan učinak u prevenciji KIN-a.(4) Iste takve rezultate dobili su i Sing, Lee i suradnici u meta analizi koja je uključivala 5143 pacijenta od kojih je njih 2559 primalo statine.(7) Statin koji prema literaturi dobiva sve veći značaj je atorvastatin. Istraživanja su pokazala da preventivna primjena atorvastatina može smanjiti učestalost KIN-a učinkovitije od drugih statina.(13) Meta analiza provedena 2017. godine obuhvatila je devet randomiziranih studija koje su istraživale učinak atorvastatina na prevenciju KIN-a. Zaključak te meta analize bio je da se atorvastatin primjenjen u visokim dozama pokazao kao statistički značajna metoda u prevenciji KIN-a.(12) Međutim, nedostatak ove studije je da su sva randomizirana istraživanja koja su bila uključena u ovu meta analizu imala različite definicije KIN-a. Prethodna istraživanja koja su se bavila israživanjem atorvastatina kao metode prevencije, pokazala su nedostatne rezultate uglavnom zbog ograničenih veličina uzoraka.(14) Od drugih statina važno je još spomenuti rosuvastatin. Meta analiza Zanga i suradnika koja je uključivala pet randomiziranih istraživanja koja su promatrala ulogu rosuvastatina koji se davao kao prevencija od KIN-a prije koronarne angiografije također je pokazala statistički značajne rezultate.(15) Unatoč prethodnim istraživanjima koja su pokazala učinkovitost statina u sprječavanju KIN-a, oni se rutinski ne koriste u kliničkoj praksi, niti postoje neke smjernice koje bi ih preporučile kao metodu prevencije KIN-a. S povećanjem prepoznavanja vaskularnih učinaka statina neovisnih o djelovanju na kolesterol, potrebno je i dalje preispitivati ulogu statina u sprječavanju KIN-a, posebno zato što su lako dostupni, lako se primjenjuju i relativno su jeftini.(16)

Neke od novijih metoda koje se danas istražuju kao moguće metode prevencije KIN-a jesu istraživanja primjene alopurinola, prostaglandina E1 i askorbinske kiseline. Za sada takva istraživanja u većem dijelu ne pokazuju statistički značajne rezultate kao metode prevencije.(4) Korist alopurinola korelira s njegovom sposobnošću smanjena mokraćne kiseline koja se nedavno pojavila kao novi marker progresije bubrežne bolesti. Još važnije, alopurinol ima sposobnost sprječavanja stvaranja oksidanata te posjeduje protuupalna svojstva koja uzrokuju povoljan učinak za prevenciju razvoja KIN-a.(20) Sličan mehanizam djelovanja ima i askorbinska kiselina čija se primjena u istraživanjima prevencije KIN-a temelji na sposobnosti smanjena oksidativnog stresa.(22) Dok primjena prostaglandina u prevenciji KIN-a proizlazi iz činjenice da pacijenti s KIN-om imaju smanjene koncentracije prostaglandina što uzrokuje neželjenu vazokostrikciju i hipoperfuziju bubrežnog tkiva.(21)



Slika 4. Prijedlog algoritma prevencije (prema: Rear R. i sur. Heart 2016:1-11)

## **Zaključak**

Kontrastom inducirana nefropatija čest je uzrok jatrogene akutne bubrežne ozljede.(23) Stoga je ključno ne samo indetificirati bolesnike s visokim rizikom za razvoj KIN-a, već i učiniti sve kako bi se taj rizik smanjio. Ovo istraživanje potvrdilo je uspješnost hidracije kao metode prevencije jer niti jedan bolesnik u istraživanju nije imao signifikatno povećanje serumskog kreatinina nakon primanja KS-a. Sukladno dosadašnjim rezultatima u literaturi, naše istraživanje također potvrđuje da su šećerna bolest, kronična bubrežna bolest te starija životna dob povezani s povećanim rizikom od nastanka KIN-a.



## Sažetak

Kontrastom inducirana nefropatija (KIN) je reververzibilni akutni poremećaj bubrežne funkcije definiran porastom serumskog kreatinina za 44  $\mu\text{mol/L}$  ili 25% od njegove početne vrijednosti koja nastaje nakon primjene jodiranih kontrastnih sredstava (KS).(1) Posebno rizičnu skupinu za razvoj KIN-a čine pacijenti s šećernom bolesti i KBB-om. Rizični čimbenici pacijenta imaju značajnu ulogu u porastu prevalencije KIN-a; kod visokorizičnih bolesnika prevalencija doseže 15%, dok u običnih bolesnika ne prelazi 1%. Provedenim istraživanjem željeli smo utvrditi razvoj KIN-a kroz period praćenja od godinu dana kod bolesnika kod kojih je bila indicirana neka vrsta radiološke pretrage uz primjenu KS u Kliničkom bolničkom centru Rijeka.

U razdoblju od siječnja 2017. godine do prosinca 2018. godine zbog KIN-a metodom hidracije liječeno je 17 bolesnika (šest žena i 11 muškaraca). Prosječna dob je  $73,17 \pm 7,35$  (59-84) godina. Najčešće bolesti od kojih su pacijenti bolovali bile su: KBB 82,35% (14 bolesnika), druga je bila šećerna bolest 23,52% (četiri bolesnika), dok su dva bolesnika (5,88%) imala transplantirani bubreg. Najčešća pretraga koja je dovela do uzimanja kontrasta bila je MSCT periferna angiografija 41% (sedam ispitanika). Svi analizirani bolesnici primili su otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) prije i nakon primanja kontrastnog sredstva u ukupnoj količini od 1500 ml. Prosječna vrijednost kreatinina prije uzimanja KS bila je  $211,35 \pm 82,61$  (98-372)  $\mu\text{mol/L}$ , dok je 24 sata nakon uzimanja KS prosječna vrijednost kreatinina bila  $243,93 \pm 92,06$  (123-401)  $\mu\text{mol/L}$ . Analiza podataka dobivene vrijednosti kreatinina prije uzimanja KS-a u usporedbi s vrijednostima serumskog kreatinina nakon uzimanja KS-a pokazala je da njegov porast nije statistički značajan, čime smo potvrdili uspješnost hidracije kao izbor metode prevencije.

Ključne riječi: kontrastom inducirana nefropatija, kontrastna sredstva, metoda hidracije

## Summary

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a reversible acute renal function disorder defined by serum creatinine increase by  $44 \mu\text{mol/L}$  or 25% of the initial creatinine value that occurs after iodinated contrast media (CM) is given. A particular risk group for the development of CIN are diabetic patients and chronic kidney disease (CKD) patients. Patient risk factors play a significant role in the prevalence of CIN; in high-risk patients the prevalence rate is 15%, while in ordinary patients it does not exceed 1%. In the course of the research we wanted to establish the development of CIN during the one-year follow-up period in patients with some type of radiological examination in Clinical Hospital Center Rijeka.

In the period from January 2017 to December 2018, 17 patients (6 women and 11 males) were treated for CIN. The average age is  $73.17 \pm 7.35$  (59-84) years. The most common illnesses the patients suffered from were: CKD 82.35% (14 patients), the second one is diabetes 23.52% (4 patients) and we had two patients with transplanted kidney 5.88%. The most common radiological imaging was MSCT peripheral angiography 41% (7 patients). All analyzed patients received 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution before and after receiving the CM in a total amount of 1500 ml. The average creatinine value before taking CM was  $211.35 \pm 82.61$  (98-372)  $\mu\text{mol/L}$ . 24 hours after taking CM average value of creatinine was  $243.93 \pm 92.06$  (123-401)  $\mu\text{mol/L}$ . Analyzing the values of creatinine before taking CM and 24 hours later we found that the increase of serum creatinine was not statistically significant, confirming that hydration is a successful prevention method.

Keywords: contrast induced nephropathy, contrast media, hydration

## Literatura

1. Pavlović T., Dumančić M., Trtica S, et al. Kontrastom inducirana nefropatija u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom nakon perkutane koronarne angiografije i intervencije. *Med Jad* 2018;48(4):183-189.
2. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):177-82.
3. Mamoulakis C., Tsarouhas K., Fragkiadoulaki I., et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. Elsevier Inc. 2017; 180:99-112.
4. Subramaniam R.M., Suarez-Cuervo C., Wilson R.F., et al. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406-416.
5. Zhang B., Liang L., Chen W., et al. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5(3): e006989.
6. Jang JS., Jin HT., Seo JS., et al. Sodium Bicarbonate Therapy for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation Journal* 2012 Volume 76 Issue 9 Pages 2255-2265
7. Singh N., Lee J.Z, Huang J.J., et al. Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000127.
8. Liu LY., Yang LY., Wu MY., et al. Efficacy of atorvastatin on the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 437–444.

9. Azmus AD., Gottschall C., Manica A., et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 2005;17(2):80-4.
10. Rashid ST., Salman M., Myint F., et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1136-41.
11. Thayssen P., Lassen JF., Jensen SE., et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine or sodium bicarbonate in patients with ST-segment-myocardial infarction: a prospective, randomized, open-labeled trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):216-24.
12. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272–1278.
13. Stacul F., Adam A., Becker CR., et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:59–77.
14. Takagi H., Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials for effects of periprocedural atorvastatin on contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2011;153:323–325.
15. Zhang J., Guo Y., Jin Q., et al. Meta-analysis of rosuvastatin efficacy in prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 3685–3690.
16. Vidt DG., Harris S., McTaggart F., et al. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2006;97(11):1602-6.
17. Patschan D., Buschmann I., Ritter O. Contrast-Induced Nephropathy: Update on the Use of Crystalloids and Pharmacological Measures. *Int J Nephrol.* 2018; 2018: 5727309.

18. Weisbord S.D., Gallagher M., Kaufman J., et al. Prevention of contrast-induced AKI: A review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. 2013;8(9):1618–1631.
19. Nijssen EC., Rennenberg RJ., Nelemans PJ., et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10076):1312-1322.
20. Kumar A., Bhawani G., Neera Kumari N., et al. Comparative Study of Renal Protective Effects of Allopurinol and N-Acetyl-Cysteine on Contrast Induced Nephropathy in Patients Undergoing Cardiac Catheterization. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(12): HC03–HC07.
21. Ning Geng N., Zou D., Chen Y., et al. Prostaglandin E1 administration for prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(29): e11416.
22. Brueck M., Cengiz H., Hoeltgen R., et al. Usefulness of N-acetylcysteine or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing elective cardiac catheterization: a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(6):276-83.
23. Bahrainwala J.Z., Leonberg-Yoo A.K., Rudnick M.R. Use of Radiocontrast Agents in CKD and ESRD. *Semin Dial*. 2017;30(4):290-304.
24. Jo S.H, Youn T.J, Koo B.K, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):924-30.

25. Konen E., Konen O., Katz M., et al. Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media?. *Clin Radiol.* 2002;57(2):132-5.

## **Životopis**

Lori Srdoč rođena je 25. studenog 1994. godine u Rijeci, gdje je završila Osnovnu školu Brajda i Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju. Integrirani prediplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2013. godine. Tijekom studija sudjelovala je aktivno na nefrološkom kongresu Dia transplant 2018. godine, a pasivno je još sudjelovala na dva kongresa. Bila je demonstrator na Zavodu za anatomiju na drugoj godini studija te na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju na četvrtoj godini studija.