

# Νεφρική Ανεπάρκεια από Σκιαγραφικά σε Ασθενείς που Υποβάλλονται σε Καρδιακό Καθετηριασμό

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ MD, PHD, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΑΜΗΣ MD, ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΔΡΑΓΑΣΗΣ MD, MSC, ΌΛΓΑ ΑΓΟΡΑ MD, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΥΛΑΚΗΣ MD  
Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ, “ΚΑΤ”

---

**Λέξεις Ευρετηρίου:** Σκιαγραφικά, νεφροπάθεια, στεφανιογραφία-αγγειοπλαστική

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά (ΝΣ) αποτελεί ένα συχνά εμφανιζόμενο κλινικό πρόβλημα, δεδομένης της ολοένα και περισσότερο αυξανόμενης χρήσης των ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων στην σύγχρονη ιατρική πράξη. Στο παρόν άρθρο περιγράφονται η επιδημιολογία, ο ορισμός και οι επικρατέστεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης ΝΣ. Επιπλέον, τονίζεται η σημασία της συνεκτίμησης διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, όπως ο όγκος του σκιαγραφικού, οι συνυπάρχουσες νόσοι, η οδός χορήγησης του σκιαγραφικού, στην τελική αποτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΝΣ, με τη βοήθεια ειδικά δομημένου μοντέλου ποσοστιαίας εκτίμησης του κινδύνου αυτού. Τέλος, γίνεται ειδική μνεία στην σύγχρονη θεώρηση στρατηγικών πρόληψης και μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης ΝΣ, με έμφαση στην επαρκή ενυδάτωση, τη χρήση ισότονων διαλυμάτων και ισοοσμωτικών σκιαγραφικών παραγόντων.

## Εισαγωγή-Επιδημιολογία

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά (ΝΣ) χαρακτηρίζεται από νεφρική βλάβη συνεπεία ενδαγγειακής χορήγησης σκιαγραφικών παραγόντων (ΣΠ). Περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1950 και αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία οξείας ενδονοσοκομειακής νεφρικής ανεπάρκειας (12%) μετά τη νεφρική υποάρδευση λόγω υπότασης (42%) και τη νεφρική βλάβη προκαλούμενη από φάρμακα (18%).<sup>1</sup> Προσβάλλει το 1-2% του γενικού πληθυσμού, αλλά μπορεί να φτάσει έως και το 25-50% στις ομάδες υψηλού κινδύνου μετά από στεφανιογραφία/ αγγειοπλαστική ή αγγειογραφία.<sup>2,3</sup> Η ραγδαία αύξηση των απεικονιστικών και των επεμβατικών μεθόδων όπου γίνεται χρήση των σκιαγραφικών μέσων τόσο για καρδιακές επεμβάσεις (στεφανιογραφία με ή χωρίς αγγειοπλαστική, αξονική στεφανιογραφία, διαδερμική αντιμετώπιση δομικών καρδιοπαθειών), όσο και

για μη καρδιακές επεμβάσεις (αξονική και επεμβατική αγγειογραφία), έχει αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που εκτίθενται στους ΣΠ και συνεπώς τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΣ. Αν και πολύ σπάνια προκαλεί μόνιμη νεφρική βλάβη που να χρήζει χρόνιας αιμοκάθαρσης (<1%), δεν παύει ν' αποτελεί δυσμενή εξέλιξη με παράταση του χρόνου νοσηλείας και σχετίζεται με υψηλότερη ενδονοσοκομειακή αλλά και απώτερη νοσηρότητα και θνητότητα.<sup>4-6</sup>

## Ορισμός

Η ΝΣ ορίζεται συνήθως ως η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας εντός 48 ωρών από την ενδαγγειακή χορήγηση ΣΠ, εκφραζόμενη ως σχετική αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού κατά >25% ή απόλυτη αύξηση αυτής κατά >0,5mg/dl (44 μmol/L) σε σχέση με την προ χορήγησης τιμή, απουσία άλλης εμφανούς αιτίας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.<sup>7-8</sup> Ο ορισμός αυτός έχει αποτελέσει αντικείμενο κριτικής, λόγω α) της απουσίας σταθερής συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών των τιμών της κρεατινίνης και αλλαγών στο ρυθμό διούρησης και β) της χαμηλής ευαισθησίας του ως προς την ανίχνευση κλινικά σημαντικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς μεταβολές στις τιμές κρεατινίνης ορού μικρότερες από τα παραπάνω όρια έχουν επίσης βρεθεί να συσχετίζονται με δυσμενή συμβάματα. Παρόλα αυτά, ο παραπάνω ορισμός χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική ειδικότητα και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μεγάλες κλινικές μελέτες ως καταληκτικό σημείο, με

αποτέλεσμα την εδραίωσή του στην κλινική πράξη.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο διαχωρισμός των πασχόντων από νεφρική ανεπάρκεια από τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία με βάση μόνο τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, ενίοτε μπορεί να αποβεί λανθασμένος.<sup>9</sup> Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι τιμές της κρεατινίνης εξαρτώνται όχι μόνο από τη νεφρική λειτουργία αλλά και από την ηλικία, το φύλο (υψηλότερες στους άρρενες), το σωματικό βάρος και την εθνότητα.

Σημαντική παράμετρο αποτελεί επίσης το γεγονός ότι η κρεατινίνη είναι σχετικά μη ευαίσθητη στις γρήγορες αλλαγές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης που παρατηρούνται στην οξεία νεφρική βλάβη ειδικά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και έτσι δεν βοηθά στην πρόωπη διάγνωση. Ούτε ο ρυθμός της διούρησης μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη έγκαιρης διάγνωσης καθώς σπάνια παρατηρείται ολιγο-ανουρία με εξαίρεση τους ασθενείς με ήδη προχωρημένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.<sup>10</sup>

Πολλοί νέοι βιοδείκτες όπως η NGAL, η Cystatin C, η IL-18 έχουν προταθεί για την ειδική και ταχεία (εντός λεπτών ή ωρών) διάγνωση της ΝΣ χωρίς όμως να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική.<sup>11-13</sup>

## Παθοφυσιολογία

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ΝΣ αυτοπεριορίζεται, με τις συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού να φτάνουν τη μέγιστη τιμή

τους κατά τη 2η – 4η ημέρα από την έκθεση στο ΣΠ και να επανέρχονται σταδιακά στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 14 περίπου ημερών.<sup>14,15</sup>

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει γίνει ακόμα κατανοητός πιστεύεται ότι οφείλεται σε: Α) Άμεση τοξική δράση του ΣΠ στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων η οποία σχετίζεται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και το οξειδωτικό stress.<sup>16</sup> Β) Σπασμός των αρτηριολίων από μείωση των αγγειοδιασταλτικών ουσιών (NO, προσταγλανδίνες, αδενosίνη) και αύξηση των αγγειοσυσπαστικών (ενδοθηλίνη). Το τελικό αποτέλεσμα είναι υποξία στη μυελώδη μοίρα των νεφρών, κυρίως στην εξωτερική της στοιβάδα, συνεπεία της ταχείας και παρατεταμένης μείωσης της ροής αίματος στην εν λόγω περιοχή.<sup>17</sup> Στην περιοχή ήδη εκ προοιμίου υπάρχει χαμηλότερη μερική πίεση οξυγόνου λόγω της μεγαλύτερης κατανάλωσής του από τους μηχανισμούς σωληναριακής μεταφοράς και της μειωμένης κυκλοφορίας στα vasa recta συγκριτικά με τη φλοιώδη μοίρα των νεφρών. Δύο βασικά χαρακτηριστικά των ΣΠ είναι το ιξώδες (viscosity) και η ωσμωτικότητα (osmolality), με τις τιμές τους να είναι αντιστρόφως ανάλογες. Το υψηλό ιξώδες προκαλεί μείωση της ροής αίματος στη μυελώδη μοίρα και η υψηλή ωσμωτικότητα προκαλεί συσώρευση και καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και απόφραξη των τριχοειδών (red blood cell trapping).<sup>18</sup> Γ) Επιπρόσθετα, η επαγόμενη από τις κατασπάσες κυτταρική απόπτωση, πιστεύεται ότι έχει ενεργό

συμμετοχή στην πρόκληση νεφρικής βλάβης. Πραγματοποιείται μέσω οξείδωσης των νουκλεϊκών οξέων του κυτταρικού DNA και οξειδοαναγωγής των λιπιδίων της μεμβράνης. Συμπερασματικά η βλάβη στους νεφρούς πραγματοποιείται και με άμεση κυτταρική βλάβη και έμμεσα από υποξαιμία-ισχαιμία.

## Προδιαθεσικοί Παράγοντες Κινδύνου

### Εκτίμηση Κινδύνου

Οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΝΣ, μπορούν να εκτιμηθούν από τη λήψη ιστορικού, τη φυσική εξέταση, και τις κοινές εργαστηριακές εξετάσεις. Χωρίζονται σε σχετιζόμενους με τον ασθενή και σε σχετιζόμενους με την εξέταση (Πίνακας 1).

Στους πρώτους ανήκουν: 1) Η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια είναι πιθανώς ο πιο σημαντικός προεπεμβατικός παράγοντας κινδύνου (eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>). 2) Η εμμένουσα υπόταση, οριζόμενη ως συστολική αρτηριακή πίεση χαμηλότερη από 80mmHg για περισσότερο από 60 λεπτά της ώρας που χρήζει ινότροπης υποστήριξης. 3) Υπερβολική αγγειοδιαστολή (όπως συμβαίνει την αναφυλαξία) οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση και συνεπώς σε αυξημένη ευαισθησία στην ισχαιμία επαγόμενη από σκιαγραφικά. 4) Καρδιογενής καταπληξία (από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και τις επιπλοκές του). 5) Παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III και IV κατά NYHA.<sup>19,20</sup> 6) Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι επίσης ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου όπως

έχει αναδειχθεί από διάφορες κλινικές μελέτες, ειδικά εάν συνυπάρχει με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.<sup>19,21</sup> 7) Η προχωρημένη ηλικία (>75 έτη), η ανααιμία, η ηπατική κίρρωση, η χρήση ενδοαορτικής αντλίας (IABP) και η

υποαλβουμιναιμία αποτελούν επίσης διαπιστωμένους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου. 8) Η συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων πιστεύεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο. (Πίνακας 2).<sup>22</sup>

<b>ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ</b>	<b>ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ</b>
Ηλικία (>75 έτη)	Μεγάλος χορηγούμενος όγκος σκιαγραφικού παράγοντα (>350ml ή >4ml /kg)
Σακχαρώδης διαβήτης	Υψηλή ωσμωτικότητα σκιαγραφικού
Νεφρική ανεπάρκεια (eGFR<60ml/min)	Επαναλαμβανόμενες εγχύσεις εντός 72 ωρών
Νεφρωσικό σύνδρομο και πρωτεϊνουρία	Συνθήκες που επηρεάζουν τη νεφρική αιμάτωση: i) Παρατεταμένη υπόταση ii) Περιεπεμβατική υπογκαιμία από αφυδάτωση (διαρροϊκές κενώσεις, έμετοι, κατάχρηση διουρητικών με ή χωρίς ΑΜΕΑ) ή από αιμορραγία
Καρδιαγγειακές ασθένειες: i) Αρτηριακή υπέρταση ii) Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου iii) Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (LVEF<40%)	Αναιμία
Πολλαπλό μυέλωμα	Υποαλβουμιναιμία (<3,5 gr/dl)
Σήψη	Νεφροτοξικά φάρμακα
Αλλεργία	

**Πίνακας 1 :** Παράγοντες κινδύνου ΝΣ

<b>ΚΛΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ</b>	<b>ΦΑΡΜΑΚΑ</b>
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	Ναπροξένη, Ιβουπροφαίνη, Δικλοφενάκη, Σελεκοξίμπη
Αντιβιοτικά	Αμινογλυκοσίδες: Γενταμυκίνη, Τομπραμυκίνη, Αμικασίνη, Σουλφοναμίδες
Αντιμυκητιασικά	Αμφοτερικίνη Β
Αντιϊικά	Ακυκλοβίρη, Φοσκαρνέτη, Τενοφοβίρη
Ανοσοκατασταλτικά	Κυκλοσπορίνη Α
Αντινεοπλασματικά	Σισπλατίνη, Μιτομυκίνη, Ιφωσφαμίδη

**Πίνακας 2:** Νεφροτοξικά Φάρμακα

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εξέταση περιλαμβάνουν τον μεγάλο όγκο σκιαγραφικού, την υψηλή ωσμωτικότητά του, τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις εντός 72 ωρών και την πρωτογενή αγγειοπλαστική. Στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου όπου γίνεται πρωτογενής αγγειοπλαστική, χορηγείται μεγαλύτερη ποσότητα σκιαγραφικού, δεν υπάρχει επαρκής χρόνος για λήψη μέτρων προστασίας των νεφρών και μπορεί να συνυπάρχουν διαταραχές της συστηματικής κυκλοφορίας λόγω δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.<sup>23,24</sup> Ο κίνδυνος ΝΣ σχετίζεται άμεσα με την ωσμωτικότητα του ΣΠ (δηλαδή με την ολική συγκέντρωση μορίων που είναι διαλυμένα σε συγκεκριμένο όγκο). Επειδή πλέον είναι διαπιστωμένο ότι η υψηλή ωσμωτικότητα αυξάνει την επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης, τα τελευταία 40 έτη σταδιακά η ωσμωτικότητα των ΣΠ μειώθηκε. Από το 1990 άρχισαν να είναι διαθέσιμα σκιαγραφικά ίσης (IOCM) και χαμηλής (LOCM) ωσμωτικότητας σε σχέση με αυτή του πλάσματος. Αν και έχουν γίνει διάφορες μελέτες δεν έχει αναδειχθεί κάποια σαφής υπεροχή για μία από τις δύο ομάδες.

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες κλίμακες για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΝΣ. Η πλέον δημοφιλής είναι η κλίμακα των Mehran και συν.<sup>21</sup> που αξιολογεί οκτώ παραμέτρους, κάθε μία με δική της βαθμολογία και τα αποτελέσματα ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες αυξανόμενου κινδύνου. (Πίνακας 3).

## Στρατηγικές Πρόληψης-Θεραπείας

Έχουν δοκιμαστεί κατά καιρούς διάφορες μέθοδοι, φαρμακευτικές και μη, για την πρόληψη της ΣΝ. Ως μη φαρμακευτικές αναφέρονται η ελαχιστοποίηση, κατά το δυνατό, της δόσεως του χορηγούμενου ΣΠ, η πρόληψη της μείωσης του κυκλοφορούντος όγκου (με ενυδάτωση και προσεκτική χρήση των διουρητικών) και η έγκαιρη διακοπή των νεφροτοξικών φαρμάκων. Με βάση τις τελευταίες Ευρωπαϊκές Οδηγίες (2018) για την Επαναγγείωση,<sup>25</sup> στις οποίες γίνεται αναφορά στη χρήση των σκιαγραφικών, οι χορηγούμενοι όγκοι θα πρέπει να είναι μικρότεροι από 4ml/kg σωματικού βάρους (ΣΒ) του ασθενούς, ή με αναλογία χορηγούμενου όγκου προς κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 3.7 (V/CrCl<3.7) και συνολικό όγκο σκιαγραφικού παράγοντα μικρότερο από 350ml.<sup>26,27</sup> Στην περίπτωση που χρειάζονται παραπάνω από μία επεμβάσεις, είναι προτιμότερο να καθυστερήσουν έως ότου επανέλθει η νεφρική λειτουργία στην κατάσταση προ της χορήγησης του σκιαγραφικού. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή/και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται ένα ελάχιστο διάστημα 72 ωρών για την επαναχορήγηση ΣΠ. Εάν είναι κλινικά δυνατόν, ο απαιτούμενος χρόνος μπορεί να φτάσει έως και τις δύο εβδομάδες. Παλαιότερα σε αυτές τις στρατηγικές εντασσόταν και η αιμοκάθαρση αλλά πλέον αυτό δεν προτείνεται.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Υπόταση <80 mmHg για τουλάχιστον 1 ώρα, με ανάγκη για ινότροπη ή μηχανική υποστήριξη		5
Χρήση ενδοαορτικής αντλίας		5
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ ΙΙΙ/ΙV) ή πρόσφατο ΟΠΟ		5
Ηλικία > 75 έτη		4
Σακχαρώδης διαβήτης		3
Αναιμία		3
Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR: ml/min)		6 για <20 4 για 20-40 2 για 40-60
ή Κρεατινίνη ορού > 1.5 mgr/dl		4 για >60
Όγκος σκιαγραφικού σε ml		1 για κάθε 100 ml
<b>ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ</b>		
<b>ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΝΣ (CIN)</b>	<b>ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ</b>	
<5	7.5%	0.04%
6-10	14%	0.12%
11-16	26.1%	1.09%
>16	57.3%	12.6%

Πίνακας 3: Εκτίμηση κινδύνου για ΝΣ κατά Mehran και συν.

Η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου-ενυδάτωση αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέτρο, τον ακρογωνιαίο λίθο πρόληψης της ΝΣ. Δρα πιθανώς μέσω μείωσης της συγκέντρωσης του ΣΠ στο πλάσμα, λόγω αραίωσης και μειώνοντας

τη νεφρική αγγειοσύσπαση μέσω καταστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, που προκαλεί ενδονεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες τα τελευταία χρόνια

έχουν επιβεβαιώσει τον ευεργετικό ρόλο της ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών. Πλέον προτείνεται το πρωτόκολλο με τη χρήση ισότονων διαλυμάτων (NaCl 0.9%) αντί των υπότονων (NaCl 0.45%).<sup>28</sup> Ως προς τον τρόπο ενυδάτωσης (ενδοφλέβια ή από του στόματος) δεν υπάρχει σαφής υπεροχή, ενώ για το ρυθμό, τον όγκο και την αποδοτικότερη χρονική στιγμή οι έως τώρα μελέτες δεν παρέχουν καταληκτικά δεδομένα. Οι υπάρχουσες οδηγίες προτείνουν ενυδάτωση για 12 ώρες πριν την επέμβαση, με ρυθμό 1ml/Kgr ΣΒ/ώρα και μετά την επέμβαση με τον ίδιο ρυθμό για άλλες 24 ώρες για χορηγούμενη ποσότητα σκιαγραφικού μέσου μεγαλύτερη των 100ml. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο του 35% ή κατάταξη κατά NYHA μεγαλύτερη του II) ο ρυθμός έγχυσης μειώνεται στο μισό. Σε ειδικές περιπτώσεις (ασθενείς υψηλού κινδύνου ή GFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) συστήνεται η εξατομίκευση.<sup>22,29</sup>

Λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων στις μελέτες, η χρήση των διττανθρακικών διαλυμάτων (sodium bicarbonate) με στόχο την αλκαλοποίηση των νεφρικών σωληναρίων δεν προτείνεται πλέον.<sup>30</sup> Για τον ίδιο λόγο, όλοι σχεδόν οι φαρμακολογικοί παράγοντες που είχαν δοκιμαστεί στο παρελθόν για πρόληψη και αντιμετώπιση της ΝΣ έχουν εξαλειφθεί από τις τρέχουσες οδηγίες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται παράγοντες για πρόληψη της νεφρικής αγγειοσύσπασης [προσταγλανδίνες, όπως για παράδειγμα η ιλοπρόστη, αναστολείς αδενোসίνης (αμινοφυλλίνη, θεοφυλλίνη)] καθώς και αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως η Ν-

ακετυλοκυστεΐνη, το ασκορβικό οξύ και η τριμεταζιδίνη.<sup>31,32</sup>

Εξαιρέση αποτελούν οι υψηλές δόσεις στατίνης, σε ασθενείς που δεν τις λαμβάνουν, ανεξάρτητα από τον βαθμό κινδύνου για ΝΣ. Η νεφροπροστατευτική δράση οφείλεται στις πλειοτροπικές τους ιδιότητες (αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις). Μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και ασκούν ευεργετική επίδραση στο ενδοθήλιο, μειώνοντας τη φλεγμονή και αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, προστατεύοντάς το από το οξειδωτικό stress. Η οδηγία δεν αφορά τους ασθενείς που κάνουν ήδη χρήση στατίνης γιατί έχουν αναπτύξει ανοχή στο δοσοεξαρτώμενο φαινόμενο της ενδοκυττάρωσης από τους υποδοχείς στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων.<sup>31,33</sup> Πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε όφελος με τη χρήση αλλοπουρινόλης, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, για την πρόληψη της ΝΣ.<sup>34</sup>

## **Νεότερα Επεμβατικά Μέτρα Πρόληψης ΝΣ**

Υπάρχει ενδιαφέρον για νεώτερους επεμβατικούς τρόπους πρόληψης της ΝΣ που λειτουργούν μόνοι τους ή σε συνδυασμό με τους κλασικούς τρόπους. Μικρές μελέτες έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα από τη χρήση απομακρυσμένης (εξωνεφρικής) ισχαιμικής προγύμνασης. Η εν λόγω διαδικασία στηρίζεται στην πρόκληση διαλείπουσας ισχαιμίας στο άνω άκρο με επαναλαμβανόμενους 5-λεπτους κύκλους φουσκώματος της περιχειρίδας

πιεσομέτρου στο βραχίονα πριν την έκθεση στο ΣΠ, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΝΣ. Επίσης και η λεγόμενη ισχαιμική μεταγύμναση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της ΝΣ. Η ισχαιμική μεταγύμναση στηρίζεται στην πρόκληση επεισοδίων διαλείπουσας ισχαιμίας στο μυοκάρδιο με το μπαλόνι της αγγειοπλαστικής, μετά την διάνοιξη της ενόχου βλάβης. Έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, με αναφερόμενη θετική επίδραση και απομακρυσμένη νεφροπροστασία από βλάβη επαναιμάτωσης.<sup>35-37</sup> Τόσο στην απομακρυσμένη ισχαιμική προγύμναση, όσο και στην ισχαιμική μεταγύμναση, φαίνεται πως ενεργό ρόλο παίζουν κυτταρικά μονοπάτια που συνδέονται με τους υποδοχείς της αδενοσίνης, της βραδυκινίνης, των οπιοειδών (κυρίως οι δ-υποδοχείς)<sup>38</sup>, διάφορες κινάσες (PI3K-Akt-eNOS, Erk1/2, p38, JNK MAPK, JAK-STAT3, PKC, και PKG), η ερυθροποιητίνη, καθώς και μιτοχονδριακές συστατικές, όπως ο εξαρτώμενος από το ATP, μιτοχονδριακός διάλυος Καλίου ( $mK_{ATP}$ ).<sup>35-38</sup> Φαίνεται πως η ενεργοποίηση των εν λόγω κυτταρικών μηχανισμών δρα συνολικά ενάντια της απόπτωσης, αυξάνοντας την κυτταρική ανθεκτικότητα στην βλάβη προκαλούμενη από την ισχαιμία-επαναιμάτωση.

Όσον αφορά στον ιδανικό τρόπο ενυδάτωσης, έχουν δοκιμαστεί δύο μέθοδοι χορήγησης υγρών. Η κατευθυνόμενη από τη μέτρηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και η μέθοδος της υψηλής εξαναγκασμένης διούρησης με την ταυτόχρονη χορήγηση υγρών. Η μελέτη POSEIDON<sup>39</sup> έδειξε μείωση της

επίπτωσης της ΝΣ με την χορήγηση υγρών ανάλογα με την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, αποφεύγοντας από την μία την ελλιπή και από την άλλη την υπερβολική ενυδάτωση. Η χρήση της συσκευής RENALGUARD, η οποία πετυχαίνει υψηλό ρυθμό διούρησης (>300mL/ώρα) μέσω ταυτόχρονης χορήγησης υγρών και φουροσεμίδης (0,25mgr/Kg), έδειξε όφελος στη μελέτη REMEDIALII<sup>40</sup> όσον αφορά την επίπτωση της ΝΣ. Οι τρόποι αυτοί ενυδάτωσης είναι υποσχόμενοι στους ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν μπορούν να ανεχθούν μεγάλες ποσότητες υγρών ενδοφλεβίως για ενυδάτωση.

## Μετφορμίνη και ΣΠ

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στη μετφορμίνη που αποβάλλεται κατά 90% από τους νεφρούς, λόγω του θεωρητικού κινδύνου της γαλακτικής οξέωσης και της πιθανής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αν και οι θεραπευτικές δόσεις ελαττώνουν την πρόσληψη του γαλακτικού οξέος από το ήπαρ, τα επίπεδα του αυξάνονται ελάχιστα καθώς οι νεφροί μπορούν να αποβάλλουν την ελαφρά περίσσεια. Σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η αποβολή του οξέος και της μετφορμίνης μειώνονται, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της τελευταίας πολύ πάνω από τα θεραπευτικά. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ηπατικής πρόσληψης σε τέτοιο βαθμό, ώστε να προκαλείται γαλακτική οξέωση χωρίς να υπάρχει αύξηση στην παραγωγή του.<sup>41</sup> Συστήνεται η διακοπή λήψης μετφορμίνης 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη έκθεση στον ΣΠ σε ασθενείς που θα λάβουν αυτόν



ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΑ και έχουν eGFR<60mL/min/1,73m<sup>2</sup> ή ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ αλλά με eGFR<45mL/min/1,73m<sup>2</sup> και επαναχορήγησής της 48 ώρες αργότερα. Σε ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, επειδή στην πραγματικότητα ο κίνδυνος για γαλακτική οξέωση είναι πολύ μικρός, προτείνεται η διακοπή της μετφορμίνης μόνο σε εκδήλωση διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας.<sup>18,42</sup>

## Πρέπει να Διακόπτονται τα Φάρμακα του άξονα (ACEI/ARBs) πριν την έκθεση σε ΣΠ;

Αναδρομικές μελέτες έδειξαν όφελος όσον αφορά την ΝΣ, από την διακοπή των φαρμάκων του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης (ACEI/ARBs). Προοπτικές μελέτες όμως, δεν έδειξαν όφελος από την διακοπή τους, 24 ώρες πριν την έκθεση στον ΣΠ σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Πιστεύεται ότι η διακοπή τους για 24 ώρες δεν είναι αρκετή επειδή οι αιμοδυναμικές δράσεις των φαρμάκων του άξονα μπορεί να διαρκούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Φαίνεται ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να στηρίζουν την διακοπή των εν λόγω παραγόντων πριν την έκθεση σε ΣΠ.<sup>43</sup>

## Προφυλακτική Αιμοκάθαρση-Υπερδιήθηση Χρήση ΣΠ σε Ασθενείς με Τελικού Σταδίου Νεφρική Ανεπάρκεια

Η προφυλακτική αιμοκάθαρση και η αιμοδιήθηση δεν δρουν προφυλακτικά όσον αφορά την ΝΣ όπως έδειξαν τα αποτελέσματα 8 μελετών με αιμοκάθαρση και 3 με αιμοδιήθηση. Επιπλέον, η προφυλακτική αιμοκάθαρση τελικά αύξησε την επίπτωση της ΝΣ. Έτσι τελικά δεν προτείνεται η προφυλακτική αιμοκάθαρση/αιμοδιήθηση για πρόληψη από ΝΣ.<sup>44</sup>

Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ΤΣΝΑ) η έκθεση σε ΣΠ α) θέτει σε κίνδυνο τους εναπομείναντες λειτουργούντες νεφρώνες (ΕΛΝ) και β) μπορεί να προκαλέσει υπερογκαιμία. Η ύπαρξη ΕΛΝ συνδυάζεται με καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με ΤΣΝΑ. Έτσι πρέπει να προφυλάσσουμε αυτούς τους ασθενείς από την μη απολύτως απαραίτητη έκθεση σε ΣΠ και από νεφροτοξικά φάρμακα. Η προληπτική αιμοκάθαρση δεν προφυλάσσει τους ΕΛΝ των ασθενών με ΤΣΝΑ.<sup>45</sup>

Όσον αφορά την προκαλούμενη υπερογκαιμία, συστήνεται η εφαρμογή αιμοκάθαρσης αμέσως μετά την έκθεση στον ΣΠ. Η χρήση βέβαια μη-ιονικών χαμηλής ωσμωτικότητας ΣΠ δεν φαίνεται να προκαλεί υπερογκαιμία, ούτε να αυξάνει την ωσμωτικότητα του αίματος και την αρτηριακή πίεση.

## Συμπεράσματα

Η ΝΣ αποτελεί ένα ολόένα και συχνότερα απαντώμενο κλινικό πρόβλημα, λόγω της αυξανόμενης χορήγησης σκιαγραφικών παραγόντων, στην σύγχρονη κλινική πράξη. Η αποφυγή υπεροσμωτικών και η χρήση εναλλακτικά, ισοοσμωτικών (ή και υποοσμωτικών) σκιαγραφικών παραγόντων

φαίνεται πως έχει επιδράσει σημαντικά στην μείωση της επίπτωσης της ΝΣ. Παρόλα αυτά, δεν πρέπει κανείς να υποεκτιμά μη τροποποιήσιμους παράγοντες που έχουν να κάνουν με τον ίδιο τον ασθενή, όπως η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η προχωρημένη ηλικία, κ.ά. Η εφαρμογή μοντέλων εκτίμησης του ποσοστιαίου κινδύνου εμφάνισης ΝΣ, όπως αυτό του Mehran και συνεργατών<sup>21</sup> φαίνεται πως έχει συμβάλει αρκετά σε αυτή την εξατομικευμένη προσέγγιση. Επιπλέον, ακρογωνιαίος λίθος στην πρόληψη της ΝΣ, σε όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ενδαγγειακά σκιαγραφικά, αποτελεί η επιθετική ενυδάτωση, προσαρμοζόμενη βέβαια και στο προφίλ του εκάστοτε ασθενούς. Οι υψηλές δόσεις στατίνης φαίνεται επίσης να έχουν θέση στην πρόληψη της ΝΣ, αποκλειστικά όμως σε ασθενείς που μέχρι πρότινος δεν ελάμβαναν στατίνες. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν δυνητικά νεότερα επεμβατικά μέτρα πρόληψης της ΝΣ, στα οποία περιλαμβάνονται οι διάφοροι τρόποι απομακρυσμένης ισχαιμικής προγύμνασης και μεταγύμνασης, σύμφωνα με τα προαναφερθέντα υποσχόμενα αποτελέσματα μικρών μελετών.

## Βιβλιογραφία

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *AM J Kidney Dis* 2002; 39:930-6
2. Killmann SA, Gjørup S, Thaysen JH. Fatal acute renal failure following intravenous pyelography in a patient with multiple myeloma. *Acta Med Scand* 1957; 158:43-6
3. Bery KJ: Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:317-322
4. Kini AA, Sharma SK: Managing the high risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2 Suppl 1:S 19-25
5. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al. Associations of increases in serum Creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2871-7
6. Negishi Y, Tanaka A, Ishii H, Takagi K, et al. Contrast-Induced Nephropathy and Long-Term Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Advanced Renal Dysfunction (Estimated Glomerular Filtration Rate <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). *Am J Cardiol*. 2019 Feb 1;123(3):361-367
7. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital R. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002; 12:3026-30
8. Solomon RJ, Mehran R, Nataragan MK, et al. Contrast induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4;1162-9
9. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al.: Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:992-999
10. Ζηρογιάννης Π, Ρεντούκας Η, Λάζαρος Γ. Νεφροπάθεια από Σκιαγραφικές Ουσίες σε

- Ασθενείς που Υποβάλλονται σε Καρδιαγγειακό Καθετηριασμό. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 45:119-126, 2004
11. Mc Cullough PA, Bouchard J, Waiker SS et al. Implementation of novel biomarkers in diagnosis, prognosis and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) *Contrib Nephrol* 2015;15:5-12
  12. Makris K, Kafkas N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Adv Clin Chem*. 2012;58:141-91. Review
  13. Kafkas N, Liakos C, Zouboulouglou F, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Elective Invasive Cardiac Procedures. *Clin Cardiol*. 2016 Aug;39(8):464-70.
  14. Asperlin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg US for the NEPHRIC study investigators: Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angioplasty. *N Engl J Med* 2003;348:491-499
  15. Mohammad A, Hossain, Eric Costanzo, James Cosenti et al. Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology, Risk Factors, and Prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(1):1-9
  16. Sedeski MM Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38:292-9
  17. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Panel CINCW. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98:14K-20K
  18. Roger Rear, Robert M Bell, Derek J Hausenloy Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions *Heart* 2016;102:638-648
  19. Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention *Circulation* 2002;105:2259-64
  20. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables *Am J Cardiol* 2005;95:13-19
  21. 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.
  22. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol* 2017; 6(3): 86-99
  23. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:769-2775.
  24. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1780-1785

25. Neumann FJ et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
26. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009;150: 170-171
27. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr, Investigators NDR. Volume to-creatinine clearance ratio: A pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention *J AM Coll Cardiol* 2007; 50:584-590
28. Mueller C, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H, Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimes in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-336
29. Jorgensen AL Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. *Crit Care Nurse*. 2013 Feb;33(1):37-46
30. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Corner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles S, Kaufman J, Palevsky PM; PRESERVE trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018; 378:603-614 33
31. Giacopo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dangas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: Evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28,240 patients *Circ Cardiovasc Interv* 2017;May;10(5).
32. Khan SU, Khan MU, Rahman H, et al. Cardiovasc A Bayesian network meta-analysis of preventive strategies for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization. *Revasc Med*. 2019 Jan; 20(1):29-37.
33. Mohammad S, Nguyen H, Nguyen M, al. Pleiotropic Effects of Statins: Untapped Potential for Statin Pharmacotherapy *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):239-261.
34. Bellos I, Iliopoulos DC, Perrea DN. Allopurinol administration for the prevention of contrast-induced nephropathy: a network meta-analysis with trial sequential analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019 Feb 28.
35. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis* 2009; 204:334-41.
36. Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1949-55.
37. Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast

- medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):296-303.
38. Dragasis S, Bassiakou E, Iacovidou N, Papadimitriou L, Andreas Steen P, Gulati A, Xanthos T. *Eur J Pharmacol*. The role of opioid receptor agonists in ischemic preconditioning. 2013 Nov 15;720(1-3):401-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.001.
39. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The Poseidon randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1814-23
40. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal insufficiency after contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011; 124:1260-9
41. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994; 30: 187-228
42. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65:
43. Zhou S, Wu C, Song Q, Yang X, Wei Z. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis. *Nephron* 2016; 133:
44. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012; 125: 66-78.
45. Rodby RA. Preventing complications of radiographic contrast media: is there a role for dialysis? *Semin Dial* 2007; 20: 19-23.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Καυκάς Νικόλαος,  
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ "ΚΑΤ",  
Νίκης 2, Κηφισιά ΤΚ:14561  
email: [kafkasncard@yahoo.gr](mailto:kafkasncard@yahoo.gr)

## Contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention

NIKOLAOS KAFKAS MD, PHD, KONSTANTINOS TSAMIS MD, STYLIANOS DRAGASIS MD, MSc, OLGA AGORA MD, GEORGE PAVLAKIS MD

Cardiology Department, General Hospital Att. KAT

### Abstract

Contrast induced nephropathy (CIN) represents a commonly encountered clinical entity, given the increasing usage of iodinated contrast agents in contemporary clinical practice. Basic epidemiology characteristics, CIN definition and possible pathophysiology mechanisms of CIN are depicted and analyzed. Furthermore, the importance of taking into account several risk factors for developing CIN, like contrast agent volume, the presence of diabetes mellitus, previously known kidney disease and contrast administration route is portrayed, along with a specially designed risk score for the estimation of CIN after percutaneous coronary intervention. Finally, there is a distinct chapter on the modern strategies for reducing the likelihood/preventing CIN, with a focus on adequate hydration, isotonic solutions and isoosmolar contrast agent usage.

**Keywords:** Contrast agents, nephropathy, coronary interventions