

ÚLOHA N-ACETYLCYSTEINU U ZVÍŘAT S NEPOŠKOZENOU LEDVINOU A INDUKOVANÝM RENÁLNÍM POŠKOZENÍM V KONCEPTU KONTRASTOVÉ NEFROPATIE: KRÁTKODOBÝ POKUS NA POTKANECH

N-ACETYLCYSTEINE IN ANIMALS WITH INTACT KIDNEY AND INDUCED RENAL INJURY IN CONCEPT OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY: ACUTE EXPERIMENT IN RATS

původní práce

Jan Šochman¹
Jan H. Peregrin²
Luděk Kopkan³
Marcela Bürgelová⁴
Luděk Červenka³

¹Klinika kardiologie IKEM, Praha

²Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie IKEM,
Praha

³Pracoviště experimentální
medicíny IKEM, Praha

⁴Klinika nefrologie
a Transplantcentrum IKEM, Praha

Přijato: 15. 4. 2010.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jan Šochman, CSc.
Klinika kardiologie IKEM
Videňská 1958/9,
140 00 Praha 4 – Krč
e-mail: jan.sochman@medicon.cz

SOUHRN

Šochman J, Peregrin JH, Kopkan L, Bürgelová M, Červenka L. Úloha N-acetylcysteinu u zvířat s nepoškozenou ledvinou a indukovaným renálním poškozením v konceptu kontrastové nefropatie: krátkodobý pokus na potkanech

Cíl. Doposud schází experimentální nález na zvířatech podporující racionále v užití N-acetylcysteinu (dále jen NAC) cíleně na různé typy poškození ledvin napodobující lidské podmínky. Dokonce není v literatuře zřejmý ani jednoznačný pohled na základní interakce mezi NAC a jodovou kontrastní látkou v podmínkách tzv. kontrastové nefropatie na terénu bez odstupňovaného poškození ledviny. Cílem této práce je pokusit se ověřit projektivní účinek NAC experimentem na zvířeti.

Metoda. Celkový počet 139 potkanů byl rozdělen do 3 skupin: skupina I (n = 42) zahrnovala zvířata bez jakéhokoliv poškození ledviny, skupina II (n = 55) obsahovala zvířata se subtotální nefrektomií a skupinu III (n = 42) tvořila zvířata opět se subtotální nefrektomií a navíc vystavených ještě 12hodinovému nedostatku vody. Každá z uvedených skupin byla ještě dále dělena do 6 podskupin: Kontrolní skupina byla ponechána bez jakékoliv intervence (chirurgické či farmakologické), NAC podskupina dostala NAC v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti, MIO podsku-

SUMMARY

Šochman J, Peregrin JH, Kopkan L, Bürgelová M, Červenka L. N-Acetylcysteine in animals with intact kidney and induced renal injury in concept of contrast-induced nephropathy: acute experiment in rats

Aim. So far there is no evidence confirming effect of N-Acetylcysteine (NAC) administration on renal functions in various types of kidney-injured animals mimicking human conditions. Even in elementary interaction between NAC and iodinated contrast agents in terms of contrast-induced nephropathy (CIN) without graded kidney insult the literature does not reveal a consistent view. Our aim was to evaluate NAC protective effect in animal experiment.

Method. A total number of 139 rats were divided into 3 groups: Group I (n = 42) involved intact animals with no insult, Group II (n = 55) consisted of animals with subtotal nephrectomy, and Group III (n = 42) were animals with subtotal nephrectomy and further 12-hour long water intake restriction. Each of above groups was divided into 6 individual subgroups as follows: control subgroup without any pharmacology intervention, NAC subgroup was given NAC 100 mg/kg b.w., MIO subgroup received meglumine ioxatamate 6 ml/kg b.w., while IOH subgroup was administered iohexol

pina dostala meglumin ioxatalamát 6 ml/kg a IOH podskupina dostala stejnou dávku iohexolu. U zbylých 2 podskupin byla vždy užita kombinace NAC s příslušnou kontrastní látkou v stejném dávkování (tj. MIO + NAC podskupina a IOH + NAC podskupina). Plazmatická hladina kreatininu a clearance kreatininu byly měřeny před podáním uvedených látek a dále za 1, 3 a 7 dnů.

Výsledky. Podání NAC zlepšilo proměnné postavené na kreatininu (hladina kreatininu a clearance) již první den po expozici kontrastní látky ($p < 0,05$) a oslabila nežádoucí dopad použitých kontrastních látek v době mezi 1. a 7. dnem ve srovnání se skupinami bez podaného NAC v podmínkách různého typu a závažnosti poškození ledvin.

Závěr. NAC významně zlepšuje na kreatininu závislé ukazatele za situací různého druhu poškození ledviny (od podání jódové kontrastní látky až po kombinace obsahující nefropenický inzult a depleci vody).

Klíčová slova: N-acetylcystein, jódové kontrastní látky, angiografie, nefropatie.

6 ml/kg b.w. In the remaining 2 subgroups, a combination of contrast agent plus NAC was administered (MIO + NAC, and IOH + NAC). Plasma creatinine as well as creatinine clearance was measured before any agent administration, and 1, 3, and 7 days later for further evaluation.

Results. NAC administration improved creatinine-derived parameters (plasma creatinine concentration and clearance as well) on the first day after iodine contrast agent administration ($p < 0.05$) and attenuated negative impact of such contrast agents between day 1 to 7 in comparison to subgroups without NAC administration in various types of kidney injury.

Conclusion. NAC significantly improved creatinine-derived parameters in terms of various types of kidney insult.

Key words: N-Acetylcysteine, iodine contrast agents, angiography, nephropathy.

ÚVOD

I v dnešní době, kdy jsou relativně široce dostupné moderní kontrastní látky omezující riziko navozené změny intravaskulární osmolality, je stále aktuální klinická jednotka označovaná jako kontrastová nefropatie (KN nebo CIN v anglosaské terminologii, nebo také renální dysfunkce navozená aplikací kontrastní látky s obsahem jodu). K tomu pochopitelně přispívá skutečnost, že se neustále zvyšují počty vyšetření spojených s aplikací kontrastní látky. Jen v USA se odhaduje, že ročně je provedeno něco mezi 30–50 miliony takovýchto vyšetření (angiografie, CT diagnostika) (1). Stále se uvažuje, že za rozvoj KN je odpovědná taková kontrastní látka, která obsahuje atom jodu. Nežádoucí vliv je koncentrován především na filtrační kapacitu ledvin, což je měřitelné zvýšenou plazmatickou hladinou kreatininu (PCr). Hladina kreatininu je proměnnou, která se objevuje ve všech současných definicích KN. Klinicky je však nutno za přesnější ukazatel považovat clearanci kreatininu (CCr).

Patofyziologická podstata KN

Za nejpřijatelnější vysvětlení pro vznik a rozvoj KN je nutné považovat teorii vysvětlující mechanismus poškození ledvin působením kyslíkových radikálů v kombinaci s kontrastem navozenou ischemií dřevné oblasti ledviny. Uvedený proces poměrně dobře kopíruje ischemickoreperfúzní poškození, se kterým je možno se setkat i v jiných oblastech medicíny, zejména pak při léčbě akutního infarktu myokardu. Jsou popsá-

ny experimentální práce, které ukázaly, že podání kontrastní látky iniciálně vedlo ke krátké vazodilataci v ledvině a ta byla později sledována mnohem výraznější vazokonstrikcí a poklesem glomerulární filtrace. Uvedený proces změn je potencován přítomností hypovolémie (2). V případě dosažení výraznější renální hypoperfúze je možno očekávat rozvoj KN (3). Poškozená perfúze zvyšuje požadavky Henleovy kličky na dodávku kyslíku (4, 5). Navíc zde hraje značnou roli také produkce vazoaktivních peptidů, adenosinu a endotelinu, zatímco účinek kontraregulačních endogenních vazodilatátorů, zastoupených především oxidem dusnatým (NO) a prostaglandiny, je omezen (3, 6–9). V konečné fázi jsou inaktivovány antioxidační reaktivní elementy a zvyšuje se formování volných kyslíkových radikálů (3, 10). KN se vytváří s největší pravděpodobností v kolizních situacích, ve kterých jsou nemocní nositeli zvýšeného rizika. Vyšší riziko se týká preexistujících poškození ledvin ve spojení s přidruženými nemocemi (zejména diabetes mellitus, arteriální hypertenze, vyjádřené srdeční selhání přinejmenším středního stupně). Z praxe je známo, že je rozvoj KN umocněn vedlejšími účinky některých léků, mezi které patří antibiotika, cytotoxické látky, protizánětlivé léky, metformin a také vyšší dávky verospironu, diuretik a inhibitorů renin-angiotenzinové konvertázy.

Význam KN

KN nemusí být vždy ve spojení s již vyjádřenou chronickou nefropatií, avšak ta pravděpodobnost jejího vzniku jasně zvyšuje.

Stejně tak KN u nefropatie zvyšuje nemocniční a jednorocní mortalitu (11). Navíc je prokázána KN zcela nezávislým prediktorem jednorocní mortality u nemocných s koronární nemocí.

Nemocní bez onemocnění ledvin mají v případě koronární nemoci jednorocní mortalitu 5 %, zatímco nemocní, kteří již jsou nositeli onemocnění ledvin bez nutnosti dialýzy, mají mortalitu až 16,5 %. Nemocní v dialyzačním programu již mají mortalitu nad 44 % (12). KN může rovněž ovlivňovat hemodynamický stav nemocných: Může pozměňovat metabolismus podávaných léků, může prodlužovat pobyt nemocných na nemocničním lůžku a zvyšovat spotřebu finančních prostředků vynaložených na odstraňování navozených klinických změn. Na běžné populaci nemocných, kde není uvažováno o žádných opatřeních typu hemodialýza či transplantace ledviny, může být přítomna již vytvořená a asymptomatická porucha ledvin až typu selhávání. Z registru dat nemocných o počtu nad 1 200 000 je zřejmé, že snížená glomerulární filtrace může být přítomna (náhodně zjištěna) až v 17 % (13). Obecně se uvažuje, že incidence KN ve spojení s podanou jódovanou kontrastní látkou se pohybuje kolem 7 % (14). V rizikových skupinách nemocných (viz výše) je incidence KN až 50 % a přibližně 15 % z této skupiny bude potřebovat dialýzu z důvodu indukovaného selhání funkcí ledvin (15). KN může takto zaujímat i třetí místo z nejčastějších příčin všech forem renálního selhání vzniklých během doby hospitalizace (16).

Význam plazmatické hladiny kreatininu pro případný vznik KN

Obecně je známo, že podání kontrastních látek s obsahem jódu zvýší v určité míře plazmatickou hladinu kreatininu, avšak toto zvýšení nemusí být podstatné (17). Podle definice by o KN mělo být uvažováno tehdy, pokud se hladina kreatininu zvýší přinejmenším o 25 % výchozí hodnoty, anebo nejméně o 44 $\mu\text{mol/l}$ během 48 hodin po aplikaci kontrastní látky. Někdy se, bez ohledu na tuto striktní definici KN, diskutují liberálnější varianty, které připouštějí jakékoliv zvýšení hladiny kreatininu. Zde je však nutno vyloučit přirozené kolísání hladiny kreatininu a případné laboratorní chyby, což nemusí být bez obtíží. Riziko vzniku KN podstatně narůstá u nemocných, kde je iniciální hladina kreatininu nad 136 $\mu\text{mol/l}$ (1,54 mg/dl – dáno přepočtem z amerických pramenů) (17). Dalším modulujícím faktorem, zejména u velké skupiny nemocných s diabetes mellitus, je porušená a odlišná distribuce renální perfuze se spolupodílející se složkou endoteliální dysfunkce a všemi dalšími funkčními dopady (10, 17–21).

Možný význam N-acetylcysteinu

Jedna z prvních experimentálních prací zabývajících se popisem příznivého vlivu NAC u ischemického poškození ledvin pochází z roku 1997 (22). V oddílu věnovanému diskusi je podrobně popsán význam studií o NAC ve vztahu ke KN. Jakožto paralela k popsání poškození ledvin může sloužit i série vlastních poznatků pocházejících z úspěšného dopadu podání NAC u nemocných, kde byl ovlivňován dopad ischemickoreperfuzního poškození myokardu při akutním infarktu myokardu (23–25). Vysoké dávky NAC navíc ukázaly i příznivý trend u nemocných s renální insuficiencí v naší ověřovací ministudii (26). S ohledem na to, že neexistuje ucelený a jednoznačný patofyziologický pohled na význam NAC, a to ani

v literatuře, pokusili jsme se o vypracování experimentálního modelu na zvířeti, u něhož dochází k interakcím mezi NAC, jódovanou kontrastní látkou a odstupňovaným poškozením funkčního renálního parenchymu.

MATERIÁL A METODA

Veškeré pokusné aktivity byly institucionálně schváleny a dále prováděny v souladu s principy prací s laboratorními zvířaty, zejména pak dle paragrafu 246/1992 Sbírky zákonů České republiky a § 11 Vyhlášky č. 207/2004 Sb. o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat.

NAC a aplikace jódových kontrastních látek v podmínkách nepoškozené ledviny (skupina I)

Do iniciální fáze bylo zařazeno 42 zcela intaktních potkanů kmene Wistar (Anlab) o hmotnosti 245 ± 15 g. U zvířat byly v den 0 zjištěny bazální hodnoty plazmatických koncentrací sodíku, chloridů, draslíku, kreatininu, clearance kreatininu, urey a clearance urey. V anestezii kombinací tiletaminu + zolazepamu (Virbac SA, Carros Cedex, Francie) 8 mg/kg a xylozinu (Spofa, ČR) 4 mg/kg intramuskulárně byl proveden krátký řez kůží v oblasti třísel. Byla vypreparována stehenní žíla a zavedena tenká polyetylénová kanyla. Poté byla zvířata rozdělena do následujících skupin: kontrolní, která dostala 3,5 ml standardního fyziologického roztoku (F1/1 0,9% NaCl) nitrožilně, s NAC (ACC Injekt, Hexal AG, Holzkirchen, Německo) 100 mg/kg i.v., s podáním megluminu ioxitalamatu (Telebrix, Guerbet, Roissy CDG Cedex, Francie) 6 ml/kg i.v., a s iohexolem (Omnipaque, Amersham Health, Cork, Irsko) 6 ml/kg i.v. Poslední dvě podskupiny dostaly vždy příslušnou kombinaci, tj. Omnipaque + NAC a Telebrix + NAC ve stejných dávkách jako při předchozí samostatné aplikaci. U zvířat, kde se podával jak NAC, tak také kontrastní látka, byl mezi oběma aplikacemi volen časový odstup, který však nepřekročil 10 minut. Měření uvedených proměnných bylo provedeno v 1., 3. a 7. dnu po aplikaci uvedených látek. S ohledem na klinický zvyk u nemocných nepřekračovat dávku 4–5 ml kontrastní látky/kg, zvolili jsme zde raději dávku nejbližší vyšší, tj. 6 ml/kg odpovídající až 2,1 g I/kg.

Protože bylo nutno rovněž znát, jak se projeví působení kontrastních látek a NAC na primárně poškozené ledvině, bylo pokračováno ve 2. sérii zvířat s indukovaným nefropickým poškozením.

NAC a kontrastní látka u subtotální nefrektomie (skupina II)

Zde bylo užito 55 potkanů opět kmene Wistar o průměrné hmotnosti 250 ± 20 g. Vyšší počet zde začleněných zvířat vyplýval z očekávaného zvýšení mortality během prvního týdne v souvislosti s chirurgickým výkonem: Překvapivě však byla skutečnost odlišná a všechna zvířata přežila. Zvířata byla anestezována shodně, jak bylo uvedeno v předchozím pokusu. Mediálním řezem břišní stěnou byly vypreparovány cévy pravé ledviny, dále podvázány a ledvina byla odstraněna. Levá ledvina byla uvolněna a oba její póly byly chirurgicky odstraněny. Poté byla svalová břišní stěna sešita vstřebatelným stehem Chiriac a kůže chirurgickým hedvábím Chiriac (Chirana, ČR). Zvířata byla sledována až do úplného odeznění

anestezie. S ohledem na výsledky předešlého pokusu a znalosti z našich minulých prací jsme se zde zaměřili čistě na sledování hladin kreatininu a vývoj clearance kreatininu. Inzult prostřednictvím aplikace kontrastní látky byl proveden 1 měsíc po adaptaci na nefrektomii. Bazální hodnoty proměnných byly získány 2 dny před pokusem. Sestava zvířat se rozdělila na kontrolní skupinu a pak skupiny s aktivními látkami včetně jejich kombinací s výjimkou podání obou typů kontrastu. V den 0 byl intervenovaným zvířatům aplikován NAC nebo kontrastní látka dle výše uvedeného popisu. U kombinací aplikací látek, tj. NAC a kontrastní látka byl opět mezi jednotlivými administracemi volen časový rozestup vymezený 5–10 minutami. Proměnné byly pak hodnoceny 1, 3 a 7 dnů po podání aktivních látek.

NAC, kontrastová látka, subtotální nefrektomie a 12hodinová deplece vody jako nejtěžší stupeň poškození (skupina III)

Tato část pokusu byla provedena u jiných 42 zvířat vážících 368 ± 8 gramů. Vstupní počet zvířat byl stejný jako u výše uvedené skupiny II, avšak zde uhynulo celkem 13 zvířat, buď během operace, nebo v prvním týdnu rekonvalescence. Jediným rozdílem vůči průběhu pokusu u skupiny II byla 12hodinová deplece pitné vody: v době od 7.30 ráno do 20.00 večer ve dni předcházejícímu aplikaci kontrastní látky dostávala zvířata

výhradně vodu s obsahem furosemidu (40 mg/l) a chloridu draselného (500 mg/l). Ve 20.00 byla dostupnost vody zamezena a až do rána druhého dne zvířata žíznila. Další kroky protokolu již byly shodné s výše uvedenými fázemi I a II.

Statistické hodnocení

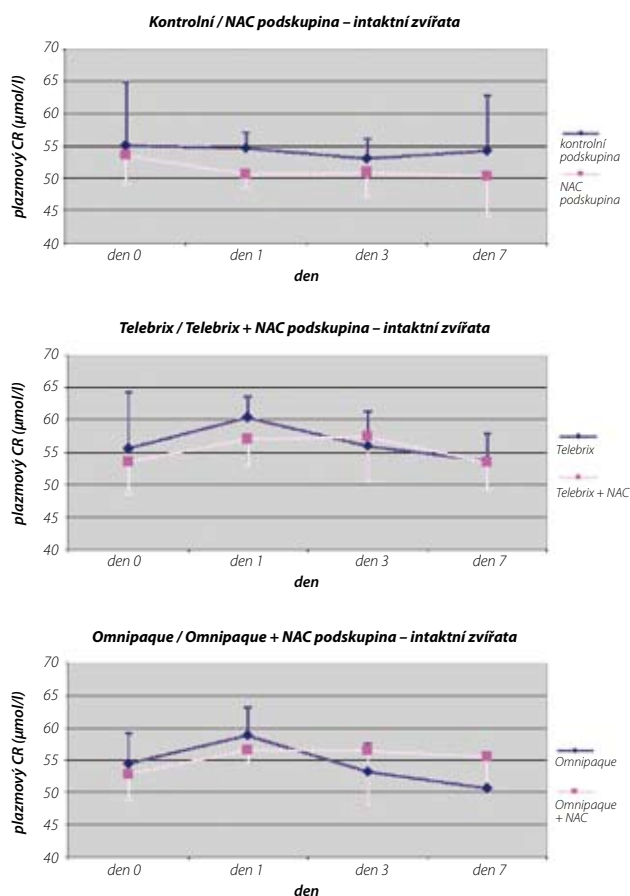
Proměnné jsou uváděny jako průměr $\pm$ střední chyba průměru a rozdíly ve skupině byly hodnoceny opakovaným měřením ANOVA následovaným Student-Neuman-Keulovým testem a rozdíly mezi skupinami jednoduchým ANOVA testem. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

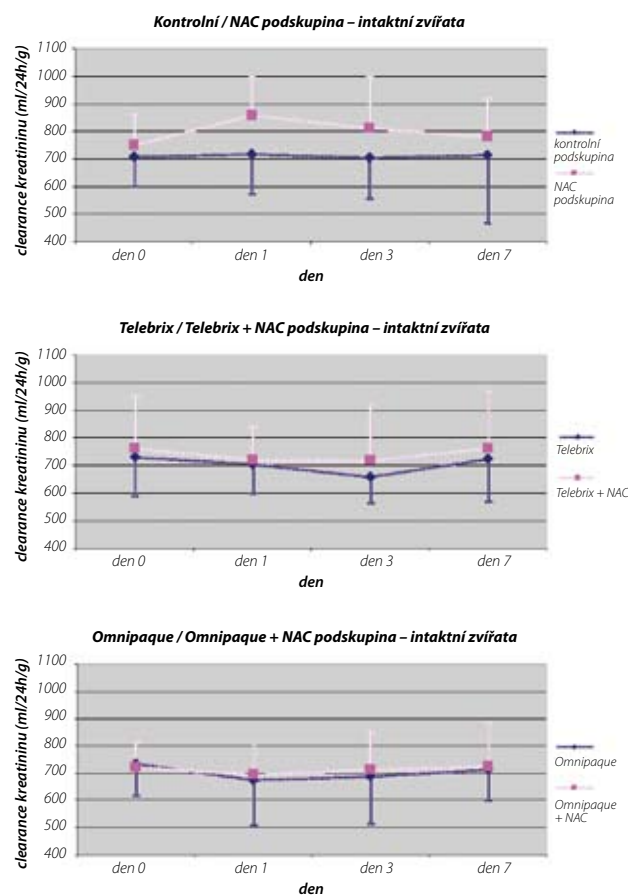
Intaktní zvířata (skupina I)

Ve všech skupinách nebyly pozorovány žádné změny v čase v parametrech souvisejících s kreatininem. Pouze ve skupině se samostatně aplikovaným NAC je zřetelný trend ve změnách, avšak ani ten nedosáhl při dané velikosti souboru statisticky významných hodnot. Vývoj hladin kreatininu ukazuje obrázek 1.

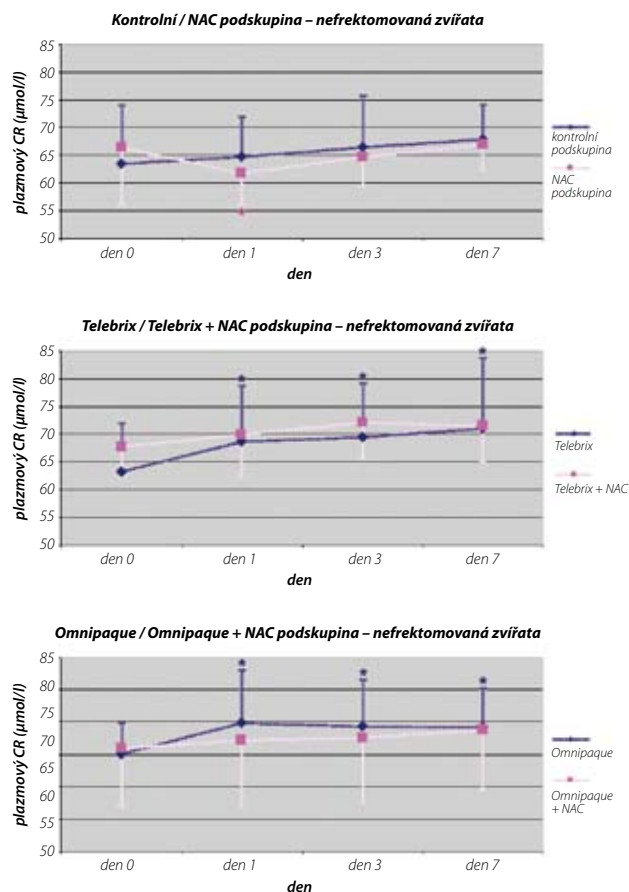
Vývoj clearance kreatininu vztahované na g tělesné hmotnosti přináší obrázek 2. Celkový pohled znamená, že intaktní



Obr. 1. Plazmatická hladina kreatininu u intaktních zvířat (skupina I)
Fig. 1. Plasmatic creatinin level in intact animals (group I)



Obr. 2. Clearance kreatininu u intaktních zvířat (skupina I)
Fig. 2. Creatinin clearance in intact animals (group I)



Obr. 3. **Plazmatická hladina kreatininu u nefrektomovaných zvířat (skupina II)** (*hodnota se statisticky významně liší od hodnoty ze dne 0; $P = 0,05$)
Fig. 3. **Plasmatic creatinin level in animals after nephrectomy (group II)** (*value statistically different from that of day 0; $P = 0,05$)

ledvinu kontrastní látka v daném množství nepoškodí a NAC se plně neuplatní. Proto se jeví další pokusy se stupňovaným poškozením ledviny jako nezbytné.

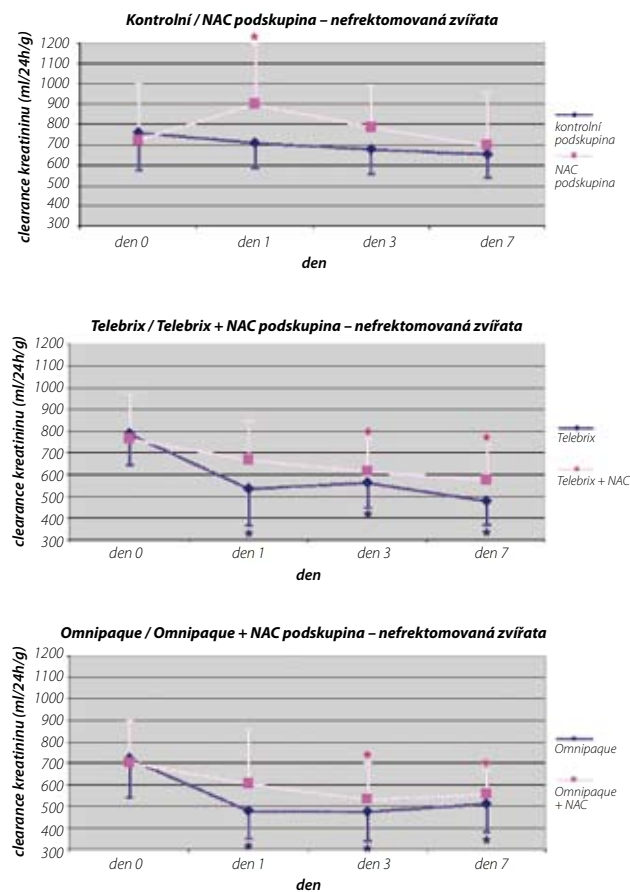
Zvířata po subtotální nefrektomii (skupina II)

U zvířat, kde je zachována pouze $\frac{1}{2}$ z ledvinového parenchymu, je již patrný statisticky významný rozdíl ve vývoji plazmatických hladin kreatininu v závislosti na podání či nepodání NAC. Druh kontrastní látky zde nebyl rozhodující (obr. 3).

Stejně tak byly pozorovány významné změny u clearance kreatininu opět ve vztahu k podání či nepodání NAC (obr. 4). Statisticky signifikantní „protektivní“ účinek NAC na oba parametry (kreatinin a clearance kreatininu) byl již zřejmý ve vztahu k chování těchto ukazatelů ve skupině I. NAC indukoval pokles hladiny plazmatického kreatininu a zvýšil clearanci u všech podskupin zvířat, kde byl použit ($p < 0,05$). Nejvýraznější projevy byl pozorován během 1. dne po aplikaci NAC.

Zvířata s komplexním poškozením ledviny (skupina III: aplikace jódového kontrastu + nefrektomie + deplece pitné vody)

Změny ve vývoji kreatininu a clearance kreatininu byly obdobné jako skupiny II, avšak byly více vyjádřené (obr. 5, 6).



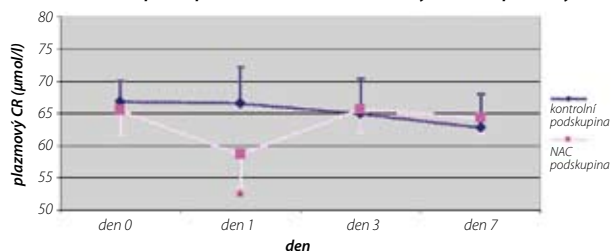
Obr. 4. **Clearance kreatininu u nefrektomovaných zvířat (skupina II)** (*hodnota se statisticky významně liší od hodnoty ze dne 0; $P = 0,05$)
Fig. 4. **Creatinin clearance in animals after nephrectomy (group II)** (*value statistically different from that of day 0; $P = 0,05$)

NAC opět statisticky významně navodil pokles v plazmatické hladině kreatininu a významně zvýšil clearanci kreatininu ($p < 0,05$). Navíc sledované parametry ovlivnila aplikace NAC i v kontrolních podskupinách skupiny II a III.

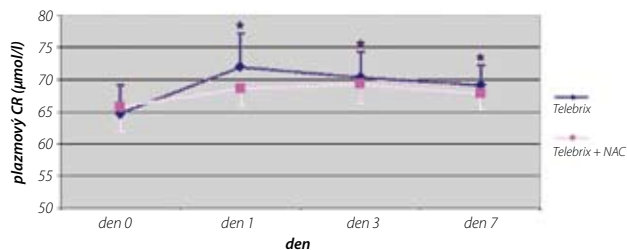
DISKUSE

Prvotní informace a názory o možnosti ovlivňovat poškození ledviny jsou spojovány obvykle se jménem Di Mari (22) a Tepelovou skupinou (27). Uvedení autoři nasměrovali pozornost na případný prospěšný účinek NAC. V roce 2003 dokonce Tepel popsál výhodné působení NAC u nemocných v terminálním stupni ledvinového poškození: NAC v dávce 600 mg podávané 2× denně per os výrazně ovlivnil kardiovaskulární morbiditu i mortalitu u dialyzovaných nemocných (28). Nelze však odhlédnout od toho, že existují práce, kde NAC nevykázal žádný protektivní účinek. To přimělo opět Tepelovu skupinu k tomu, aby provedla kritický rozbor dat z 19 studií a 5 metaanalýz. Tepel vysvětluje, že odporující si výsledky pramení z heterogenity souborů nemocných v jednotlivých pracích. Navzdory všem pochybnostem byla tato fáze poznání uzavřena tím, že zejména u nemocných s dříve vyjádřenou rozvinutou formou onemocnění ledvin by měla být prosazována dostatečná hydratace a podání NAC (29). Pak se však opět objevily další pochybnosti o prospěšnosti

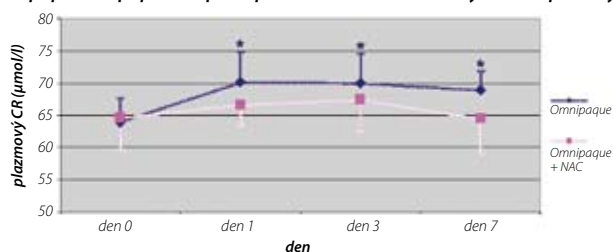
Kontrolní / NAC podskupina – nefrektomovaná zvířata vystavená depleci vody



Telebrix / Telebrix + NAC podskupina – nefrektomovaná zvířata vystavená depleci vody



Omnipaque / Omnipaque + NAC podskupina – nefrektomovaná zvířata vystavená depleci vody

Obr. 5. Plazmatická hladina kreatininu u nefrektomovaných zvířat vystavených depleci vody (skupina III) (*hodnota se statisticky významně liší od hodnoty ze dne 0; $P = 0,05$)Fig. 5. Plasmatic creatinin level in animals after nephrectomy exposed water restriction (group III) (*value statistically different from that of day 0; $P = 0,05$)

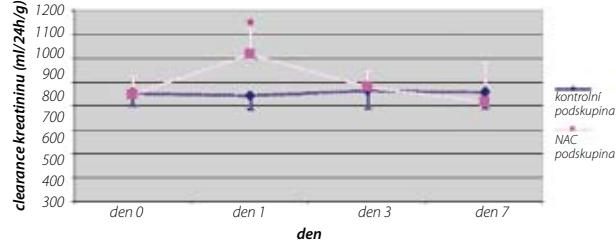
NAC za uvedených situací (30, 31). Nebyly však rozpoznány klíčové prvky, jakými jsou dávky NAC, případně dávky jiných léků, kvantifikace hydratace a vliv a skladba jednotlivých přidružených chorob. Stejně tak se nikdo nezabýval stěžejním faktorem, kterým je nejasné a individuální vstřebávání orálně podaného NAC v jednotlivých studiích (není tedy jasné, jaký podíl z podané dávky prošel bariérou střeva a dostal se do krevního oběhu). Rovněž je pravděpodobné, že po polknutí konkrétní dávky NAC je jeho účinek postupně inaktivován různými ději v jednotlivých kompartmentech jeho průchodu (tedy jiných než intravaskulární, kde by měl nejvíce vyjádřit např. svůj redoxní potenciál).

V našem pokusném uspořádání jsme si plně vědomi skutečnosti, že nejsou zcela splněny požadavky kladené na rýzi chronické onemocnění ledvin a nejsou zde zastoupeny změny obvyklé u diabetiků, hypertoniků či u nemocných s generalizovanou aterosklerózou. Nicméně daný model dobře odráží subakutní a poměrně velkou lézi ledviny.

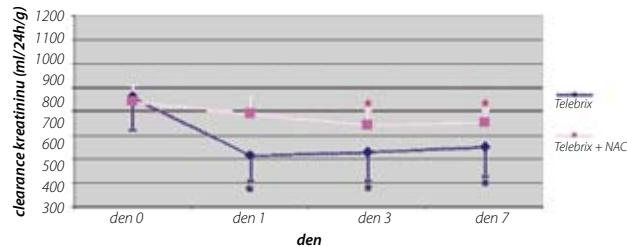
Výběr kontrastních látek byl volen s ohledem na dříve převládající použití jednoho zástupce ionické skupiny (meglumin ioxotalamát) a jednoho ze současných zástupců neionických látek (iohexol). Dávky kontrastních látek byly navíc voleny tak, aby překročily obvykle doporučovaná množství a aby tak případně ještě umocnily indukovaný renální inzult.

Když pomíneme zmíněný mechanismus nejasného vstřebávání a oslabení NAC redoxními ději v jiných než cílových

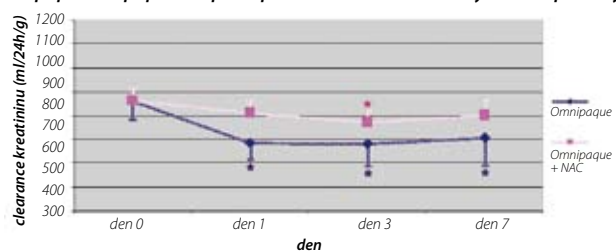
Kontrolní / NAC podskupina – nefrektomovaná zvířata vystavená depleci vody



Telebrix / Telebrix + NAC podskupina – nefrektomovaná zvířata vystavená depleci vody



Omnipaque / Omnipaque + NAC podskupina – nefrektomovaná zvířata vystavená depleci vody

Obr. 6. Clearance kreatininu u nefrektomovaných zvířat vystavených depleci vody (skupina III) (*hodnota se statisticky významně liší od hodnoty ze dne 0; $P = 0,05$)Fig. 6. Creatinin clearance in animals after nephrectomy exposed water restriction (group III) (*value statistically different from that of day 0; $P = 0,05$)

oblastech zásahu, je stále zřejmé, že hlavní vliv má podaná dávka NAC. Shyu et al. prokázali, že profylaktické perorální podání NAC spolu s dostatečnou hydratací může omezit poškození ledvin indukované aplikací kontrastní látky při koronární angiografii. Na souboru 121 nemocných byla užita perorální dávka 2×400 mg NAC/den (32). Tepel a Thomsen již použili dávky 2×600 mg NAC orálně (27, 33, 34). Rovněž Hoffman et al., který zprvu vyjadřoval spíše negativní postoj k užití NAC (8), zveřejnil později závěr, že dávka $2 \times$ denně 600 mg po 2 dny je již efektivní a je sledována měřitelným poklesem plazmatické hladiny kreatininu a zvýšením glomerulární filtrace (35). Jsou i další práce, které efekt NAC potvrzují a případně doporučují i k rutinní aplikaci (36–38). Briguori et al. používali opět vyšší dávky (2×1200 mg) a zjistili, že jsou efektivnější než dávky poloviční (39, 40). Je rovněž publikována metaanalýza, týkající se více než 800 nemocných s chronickou renální insuficiencí, kde kombinace NAC + hydratace snížila výskyt KN o 56 % (41, 42). Briguori ještě navíc porovnal NAC s fenoldopamem a prokázal, že NAC je účinnější (43). Ochoa et al. zvýšili dávku NAC na 1,0 g (v rozpuštěné podobě v malém množství Coca-Coly) p.o. hodinu před a 4 hodiny po aplikaci kontrastní látky s výborným výsledkem (44). Jednou z posledních významnějších studií dnešní doby je zřejmě studie RENO, kde byly již aplikovány relativně vyšší dávky NAC intravenózně za současné alkalizace. NAC zde byl podán v úvodní dávce 2,4 g i.v. jako bolus a druhý den

2 × 600 mg perorálně (45). Efekt tohoto opatření byl jednoznačně příznivý. Navíc dávky NAC (v gramech intravenózně) se již blíží koncepci našich původních představ jak v oblasti ischemicko-reperfúzního poškození myokardu, tak i možného renoprotektivního využití. Výsledky jiné studie s názvem REMEDIAL rovněž potvrdily platnost závěrů studie REN (46). Podle našeho názoru mohou relativně vyšší dávky NAC (v gramech) podané přímo do krevního oběhu příznivě ovlivnit vlastnosti dříve funkčně postižené ledviny, a to bez ohledu na to, zda byla vůbec aplikována kontrastní látka s obsahem jodu (26).

Uvedená experimentální práce slouží výhradně jako doplněk poznání: Je vytvořen patofyziologický model stupňované léze ledviny (nadhraniční množství různých kontrastních látek obsahujících jod – nefropenický inzult – indukovaná porucha hydratace) na poli interakcí KN a vyšší dávka NAC podaná do krevního oběhu. Domníváme se, že uvedený princip

přímo podaných vyšších dávek NAC by měl být zohledněn ve všech dalších klinických studiích, aby bylo možno lépe formulovat úlohu NAC na poli KN. Podle našeho názoru není vůbec nutná alkalizační cesta (jako jeden z další možných směrů přístupů na omezení KN), protože NAC je účinný i za acidotických podmínek.

ZÁVĚR

NAC aplikovaný ve vysokých dávkách evidentně zlepšuje filtrační vlastnosti ledvin, zejména při jejím odstupňovaném poškození. Provedenou experimentální práci je možno podpořit úvahy o klinické aplikaci NAC ve snaze omezit rozvoj a dopady KN. Další klinický výzkum v takto koncipovaném pojetí je však nezbytný. NAC tedy může ještě dnes přinést řadu překvapení.

LITERATURA

1. Friedewald VE, Goldfarb S, Laskey WK, McCullough PA, Roberts WC. The editor's roundtable: contrast-induced nephropathy. *Amer J Cardiol* 2007; 100: 544–551.
2. Yoshimasa Y, Fogo A, Beltman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008–1015.
3. 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: 1451–1458.
4. Brezis M, Heyman SN, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. II. Haemodynamic effects. *Am J Physiol* 1994; 267: 1063–1068.
5. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632–642.
6. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069–1075.
7. Cantley LG, Spokes K, Clark BA, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44: 1217–1223.
8. Solomon RC. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230–242.
9. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41: 1408–1415.
10. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254–261.
11. 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: 13–19.
12. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300–305.
13. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
14. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 5K–13K.
15. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 27K–36K.
16. Nash K, Hafez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
17. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. *Ann Int Med* 1989; 110: 119–124.
18. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media. Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 7–22.
19. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–620.
20. Nunez BD, Allon M. Effect of cardiac catheterization on renal function. *Clin Nephrol* 1990; 34: 263–266.
21. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced-renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
22. Di Mari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R, et al. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: F292–F298.
23. Šochman J, Kolc J, Vrána M, Fabián J. Cardioprotective effects of N-acetylcysteine: the reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *Int J Cardiol* 1990; 28: 191–196.
24. Šochman J, Vrbská J, Musilová B, Roček M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial). Preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin Cardiol* 1996; 19: 94–100.
25. Šochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later. What do we

- know and what would we like to know? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1422–1428.
26. Šochman J, Krížová B. Prevention of contrast agent-induced renal impairment in patients with chronic renal insufficiency and heart disease by N-acetylcysteine in high intravenous dose: A pilot-ministudy. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 559–563.
 27. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.
 28. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Janikowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 992–995.
 29. Tepel M, Zidek W. N-acetylcysteine in nephrology; contrast nephropathy beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 649–654.
 30. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202–2207.
 31. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 251–260.
 32. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. N-acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383–1388.
 33. Thomsen HS. Contrast-medium induced nephrotoxicity: Are all answers for acetylcysteine? *Eur Radiol* 2001; 11: 2351–2353.
 34. Hoffmann U, Banas B, Fischereder M, Kramer BK. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy: clinical trials and end points. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 161–166.
 35. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407–410.
 36. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury. (The APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356–358.
 37. Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, Sketch MH, Jr. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 395–405.
 38. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and interventions: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 553–558.
 39. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206–211.
 40. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298–303.
 41. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1–9.
 42. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003; 362(9384): 598–603.
 43. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762–765.
 44. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Intervent Cardiol* 2004; 17: 159–165.
 45. Recio-Mayoral A, Chaparro, M, Prado B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. The RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1283–1288.
 46. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211–1217.