

Διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία σε νεφροπαθείς ασθενείς

Γεώργιος Μόσχος MD
επεμβατικός καρδιολόγος

Σε ασθενείς με ΧΝΑ

- Καρδιοαγγειακά νοσήματα 1^η αιτία θανάτου.
- Στεφανιαία νόσος (ΣΝ) 1^η αιτία θανάτου καρδιακής αιτιολογίας.
- Επιπολασμός ασυμπτωματικής ΣΝ 20-40%

Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

- Επιπολασμός ασυμπτωματικής ΣΝ έως 50%
- Καρδιακής αιτιολογίας η συνηθέστερη αιτία θανάτου.
- Η θνητότητα από ΣΝ είναι 10-20 φορές μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό ενώ σε > 50% ο θάνατος είναι αιφνίδιος.
- Η θνητότητα μετά από EM είναι >60% σε 1 έτος και ~90% στην 5ετία

Αίτια αυξημένου επιπολασμού ΣΝ σε ασθενείς με ΧΝΑ

- Αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
- Συχνή παρουσία ΣΔ
- Χαμηλή HDL
- Υψηλή LDL
- ↑ ηλικία
- ↑ Ινωδογόνο
- ↑ Επίπεδα ομοκυστεΐνης
- ↑ CRP
- Συνυπάρχουσες νόσοι

Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας

Κρεατινίνη ορού μη αξιόπιστη. Η cystatin C θεωρείται πιο ευαίσθητη αλλά επηρεάζεται και αυτή από άλλες καταστάσεις

GFR : Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (σπινθηρογράφημα νεφρών) η πιο αξιόπιστη μέθοδος.

- Αυξάνει με την ηλικία
- Ελαφρά μικρότερος στις γυναίκες
- Ελαφρά μεγαλύτερος στη μαύρη φυλή

Φυσιολογική λειτουργία

GFR: **90-130** ml/min ανά 1,73m².

σοβαρού βαθμού <**30** ml/min <Μετρίου βαθμού ΧΝΑ < **60** ml/min/ 1,73m²

Τύποι εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας

Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD)

$$eGFR \text{ ml/min/1.73 m}^2 = 186,3 \times (\text{κρεατινίνη ορού [mg/dL]})^{-1.154} \times (\text{ηλικία})^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ για το γυναικείο φύλο}) \times (1.210 \text{ στη μαύρη φυλή})$$

Κάθαρση κρεατινίνης

Συλλογή ούρων 24ώρου ή τύπος Cocroft-Gault:

$$\text{κάθαρση κρεατινίνης} = \frac{(140 - \text{ηλικία}) \times \text{σωματικό βάρος σε kg}}{\text{κρεατινίνη ορού} \times 72 \text{ και} \times 0,85 \text{ για γυναίκες}}$$

PCI σε ασθενείς με ΧΝΑ

- Διαφορετική σύσταση αθηρωματικών πλακών. Αυξημένη επασβέστωση της πλάκας, πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα, βλάβες στα μικρά αγγεία.
- Υψηλά ποσοστά επιτυχίας με stents. Πτωχά αποτελέσματα με POBA.
- Υψηλά ποσοστά περιεπεμβατικών επιπλοκών που είναι ευθέως ανάλογα με τη βαρύτητα της ΧΝΑ
- Η ΧΝΑ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και απώτερα.

Νεφροπάθεια από σκιαστικό(CIN)

Νέα έναρξη ή επιδείνωση προϋπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας
απουσία άλλης προφανούς αιτίας.

Αύξηση κρεατινίνης : $>0,5 \text{ mg/dL}$ ή $>25\%$ σε σχέση με την αρχική τιμή.

- Παρατηρείται εντός του 1ου 48ώρου
- Μέγιστη τιμή σε 3-7 ημέρες
- Συνήθως αποκαθίσταται σε 1-2 εβδομάδες
- Επίπτωση CIN :13-15% σε μη νεφροπαθείς και 19-40% σε ασθενείς με ΧΝΑ
- Επίπτωση ΟΝΑ που χρήζει αιμοκάθαρσης $<1\%$ στο γενικό πληθυσμό έως 4-5% σε ασθενείς με ΧΝΑ

Προδιαθεσικοί παράγοντες CIN

- Προϋπάρχουσα ΧΝΑ (έως 50% αν συνυπάρχει ΣΔ)
- ΣΔ
- Αφυδάτωση
- Αναιμία
- Καρδιογενές σοκ
- Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια
- Προχωρημένη ηλικία.
- OEM
- Αιμοδυναμική αστάθεια
- Χαμηλό EF%
- Προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρού
- Πολλαπλούν μυέλωμα
- υπολευκωματαιμία
- Ηπατοπάθεια
- Συνολική δόση σκιαστικού >3ml/gkr
- Ενδοαορτικός ασκός
- Λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, κυκλοσπορίνη, κλπ)
- Επανεπιλημμένες χορηγήσεις σκιαστικού εντός 72h
- Λήψη διουρητικών, α ΜΕΑ

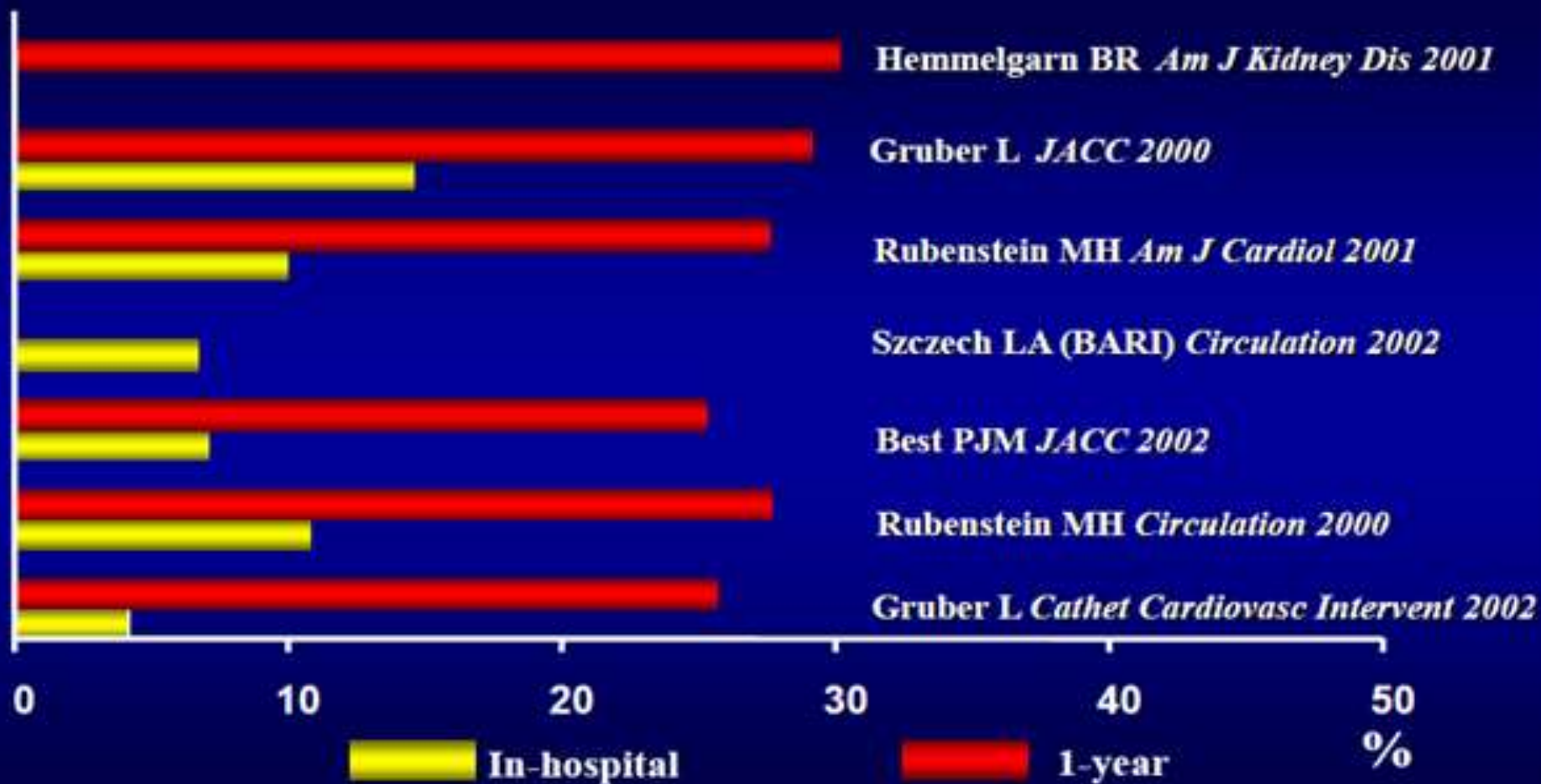
Παθοφυσιολογία CIN

Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί
Ίσως διαφορετικοί μηχανισμοί για διαφορετικούς τύπους σκιαστικών

- Απευθείας τοξική δράση σκιαστικού στα σωληναριακά κύτταρα
- Ισχαιμική βλάβη από παρατεταμένο σπασμό στη μυελώδη μοίρα του νεφρικού παρεγχύματος με shunt αίματος από τη φλοιώδη στη μυελώδη μοίρα.
- Διαταραχές στη ισορροπία αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών –έκκριση ουσιών(αδενοσίνη, ενδοθυλίνη,ελεύθερες ρίζες οξυγόνου).

Νεφροπάθεια από σκιαστικό μια σοβαρή επιπλοκή

In-Hospital and 1-Year Mortality in CRF Patients Developing RCN after PCI

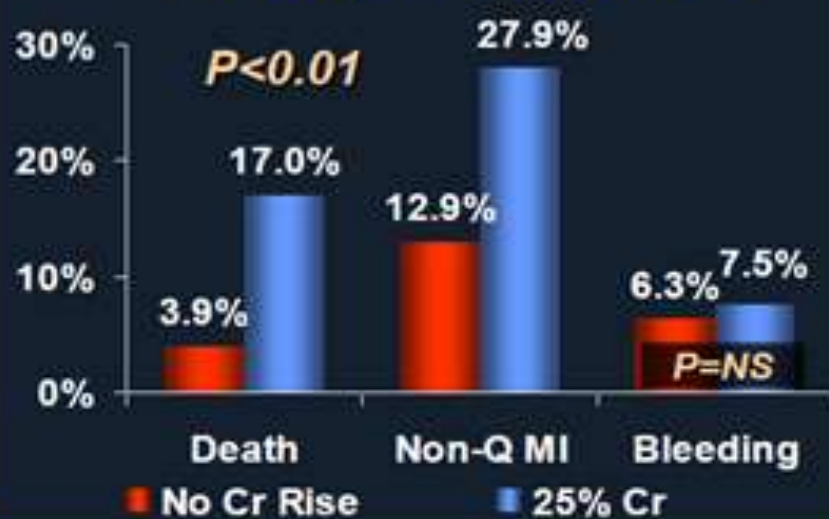


Αγγειοπλαστική σε ασθενείς με ΧΝΑ

440 ασθενείς με $cr > 1,8\text{mg/dl}$.

158 ασθενείς (36%) ανέπτυξαν CIN

In-Hospital Outcomes

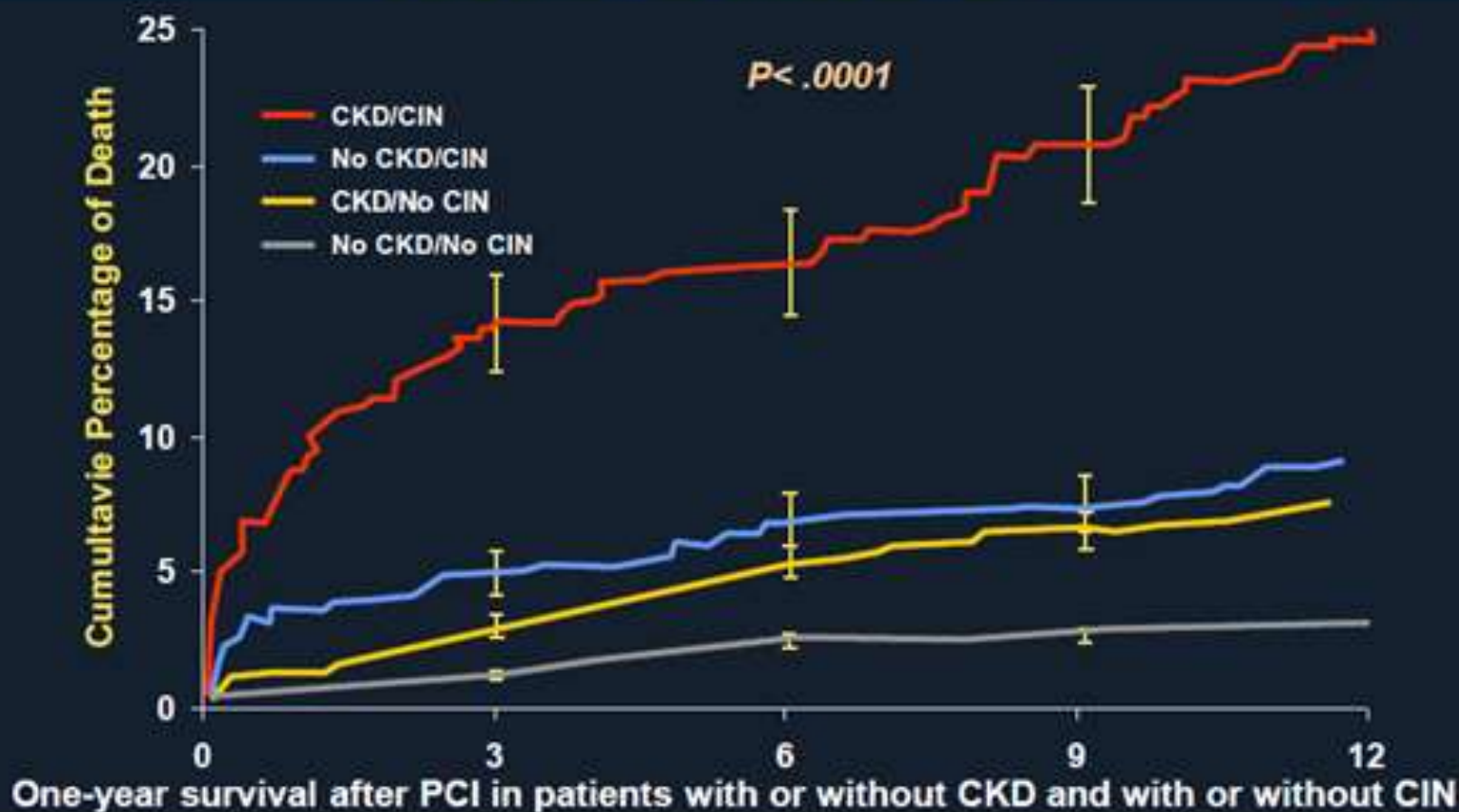


1-Year Outcomes



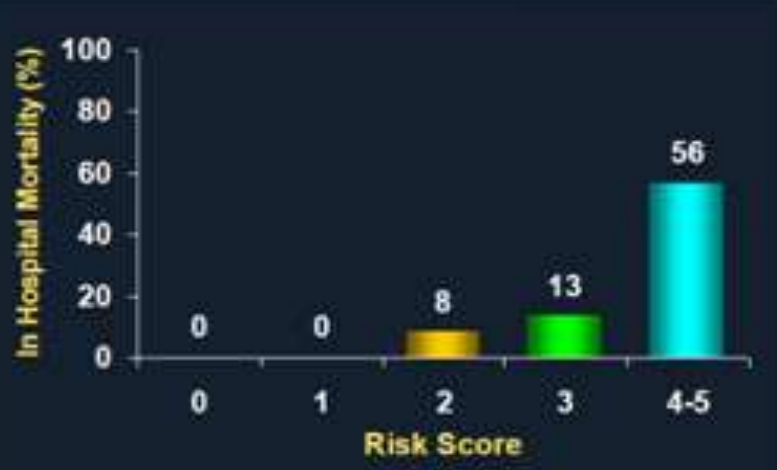
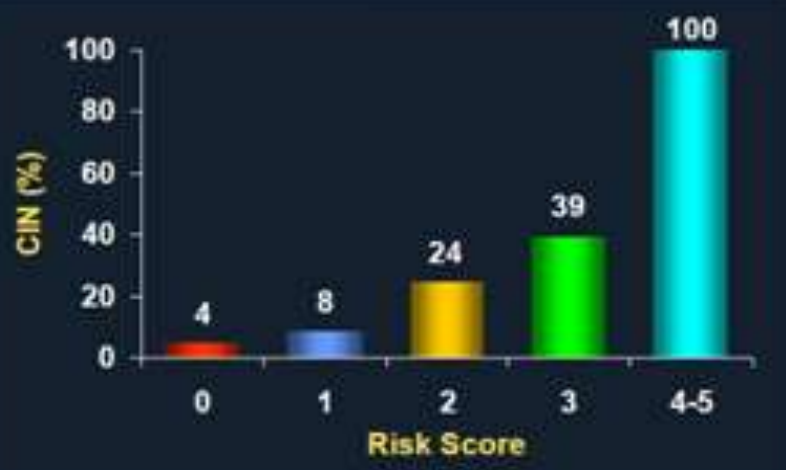
Εμφάνιση νεφροπάθειας από σκιαστικό : ανεξάρτητος παράγων θανάτου

Νεφροπάθεια από σκιαστικό μετά από PCI σε ασθενείς με ΧΝΑ. Συνολικά 7230 ασθενείς



CIN σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική για ΟΕΜ

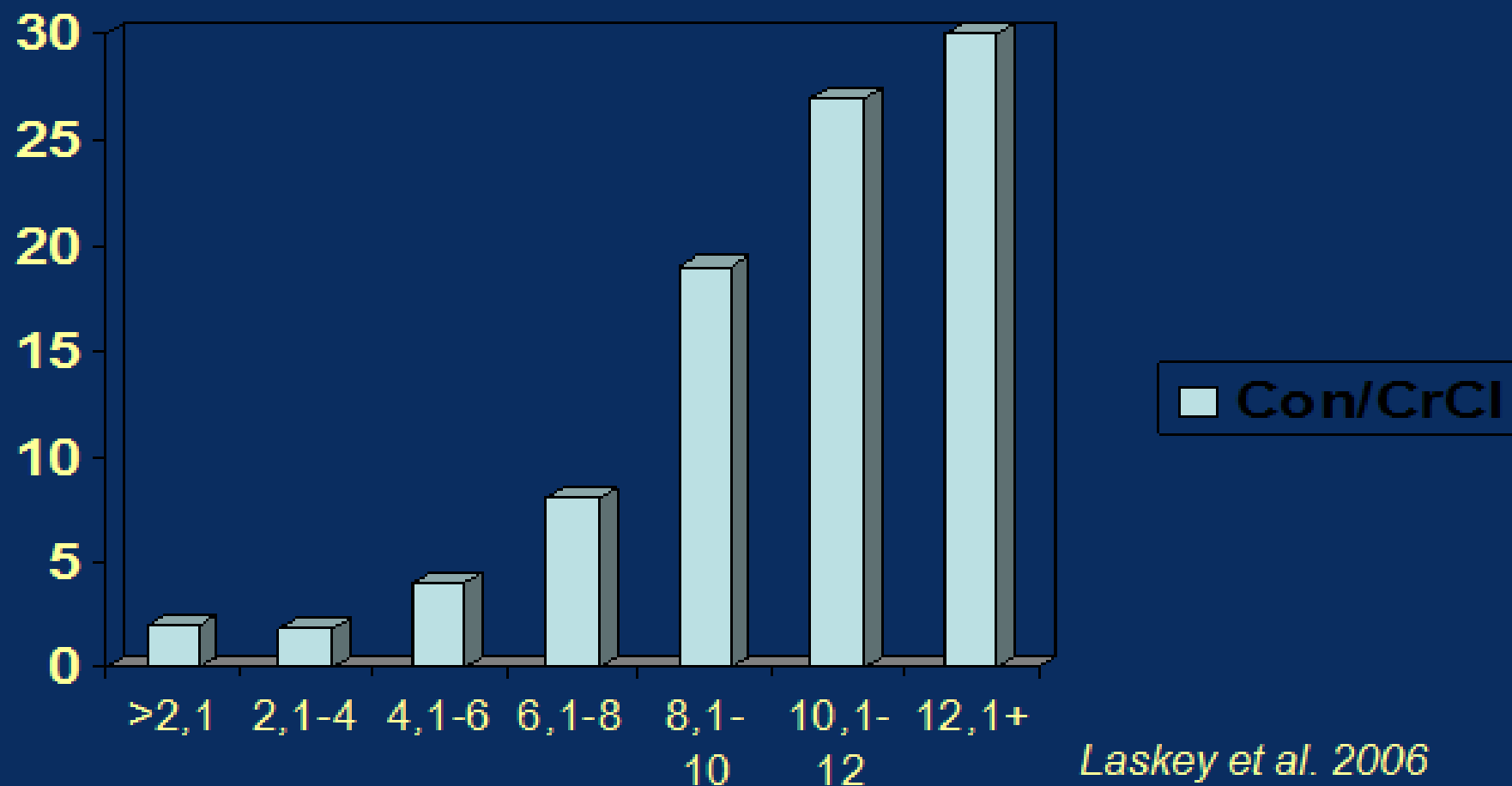
208 ασθενείς



- ηλικία >75
- πρόσθιο έμφραγμα
- καθυστέρηση >6 ωρών
- >300ml σκιαστικό
- χρήση ενδοαορτικού ασκού

Συσχέτιση CIN και του λόγου : $\frac{\text{σκιαστικό(ml)}}{\text{CrCl}}$

Νεφροπάθεια σπάνια <4 και πολύ συχνή >8



Risk Score κατά Mehran

αλγόριθμος για την πρόβλεψη CIN

Risk Factors

Integer Score

| | |
|--|--|
| Hypotension | 5 |
| IABP | 5 |
| CHF | 5 |
| Age >75 years | 4 |
| Anemia | 3 |
| Diabetes | 3 |
| Contrast media volume | 1 for each 100 cc ³ |
| Serum creatinine > 1.5mg/dl | 4 |
| OR | |
| eGFR <60ml/min/1.73 m ² | 2 for 40 – 60 4 for 20 – 40 6 for < 20 |
| $\text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73 m}^2 = 186 \times (\text{SCr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203}$ $\times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African American})$ | |

Calculate

| Risk Score | Risk of CIN | Risk of Dialysis |
|------------|-------------|------------------|
| ≤ 5 | 7.5% | 0.04% |
| 6 to 10 | 14.0% | 0.12% |
| 11 to 16 | 26.1% | 1.09% |
| ≥ 16 | 57.3% | 12.6% |

Στρατηγικές αποφυγής νεφροπάθειας από σκιαστικό

• *Pharmacologic strategies*

- Hydration
- Sodium bicarbonate
- Furosemide
- Mannitol
- N- acetylcysteine
- Dopamine
- Fenoldopam
- Theophylline/ aminophylline
- Calcium channel blockers
- ACE inhibitor/ angiotensin receptor blocker
- Atrial natriuretic peptide
- Prostaglandin E1
- Statins

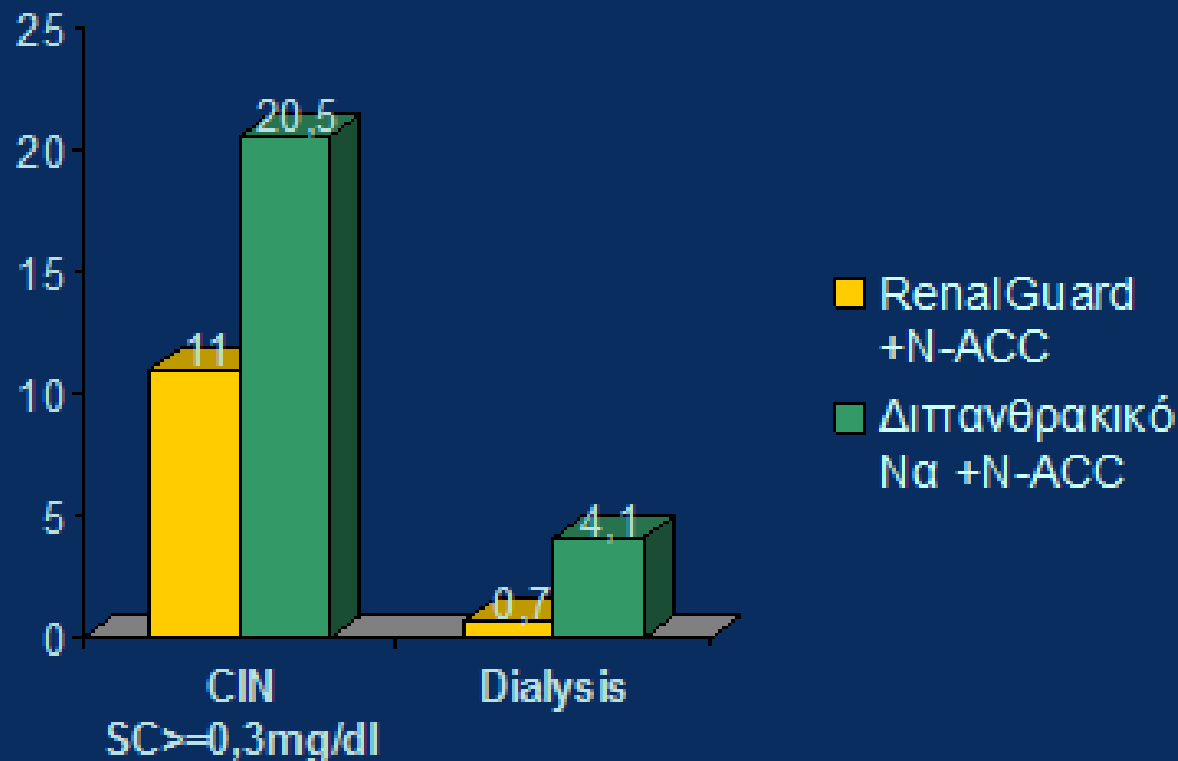
• *Nonpharmacologic strategies*

- Hemodialysis
- Hemofiltration
- Benephit™ infusion system
- RenalGuard® system
- Hypothermia

REMEDIAL II.

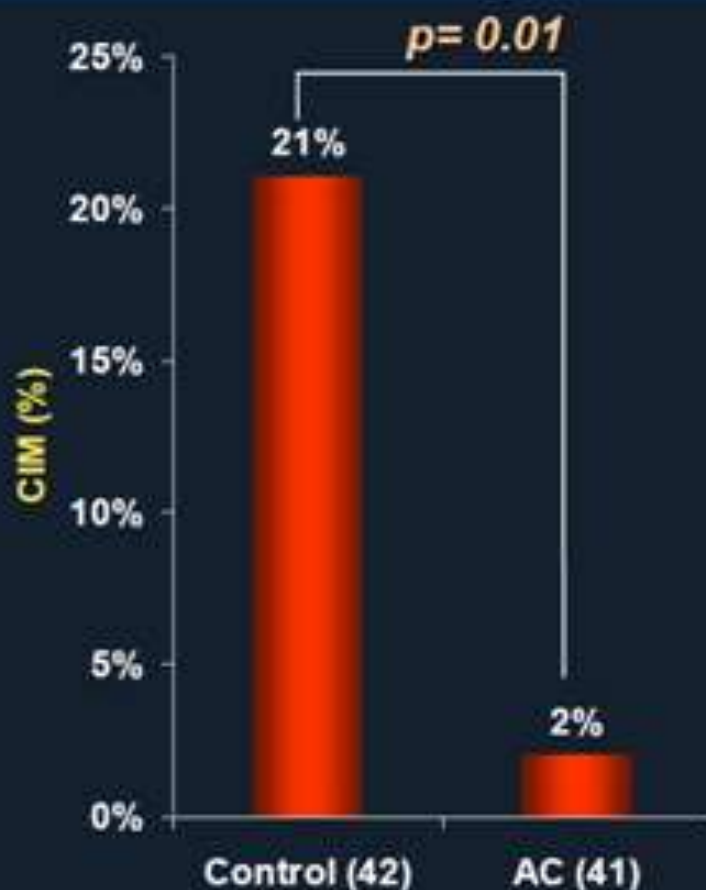
RenalGuard (αυτόματο σύστημα ενυδάτωσης)+ N-ACC vs. Διπτανθρακικό Na + N-ACC

292 ασθενείς με GFR <30ml/min/1,73 και/ή risk score >11

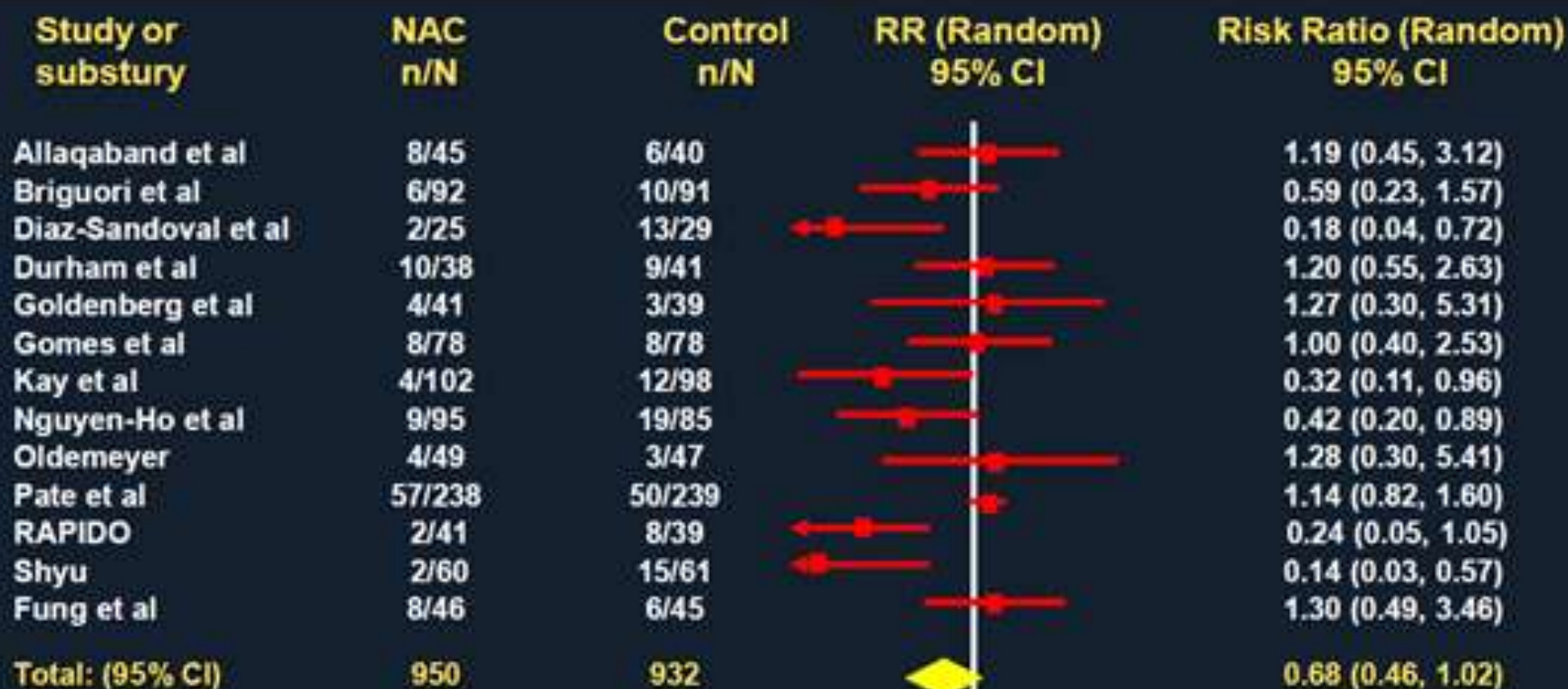


Πρόληψη CIN με χορήγηση n-acetylcysteine

- Prospective, randomized
- 83 high risk patients
 - CrCl < 50 ml/min
 - Diabetes 33%
- IV CONTRAST for CT (75 ml of Low Osmolar CM)
- n-AC 600 bid x 2 days pre-
- CIN definition: creatinine increase of 0.5 mg/dl
- Hydration with 0.45% @ 1 ml/kg/h x 24 h



Μεταανάλυση 13 μελετών με χορήγηση n-Acetylcysteine



Total events: 124 (NAC), 162 (Control)

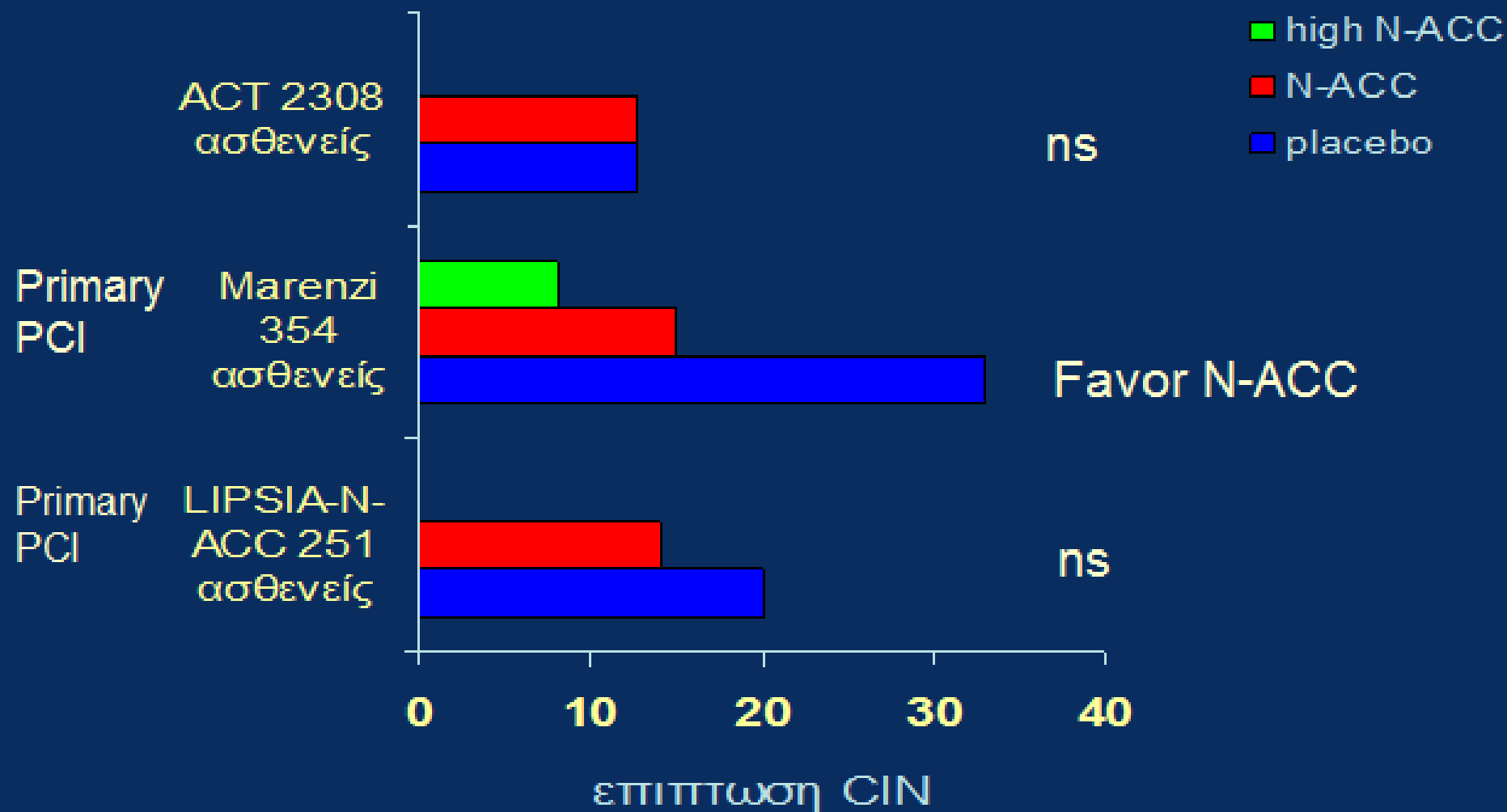
Test for heterogeneity: $Ch=27.54$ ($P<0.005$), $I^2=56.4\%$

Test for overall effect: $Z=1.88$ ($P=0.05$)

Favors treatment

Favors control

Μελέτες πρόληψης CIN N-ACC vs placebo



Πρόληψη της CIN με χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου έναντι φυσιολογικού ορού

τυχαιοποιημένη μελέτη 119 ασθενείς

| Endpoints | Sodium Chloride N=59 | Sodium Bicarbonate N=60 | P value |
|--|-------------------------------------|--|--------------------|
| Incidence of CIN (%) | 13.6% | 1.7% | 0.02 |
| Incidence of CIN (↑SCr 0.5 mg/dL) | 11.9% | 1.7% | 0.03 |

Merten GJ et al. JAMA, 2004;

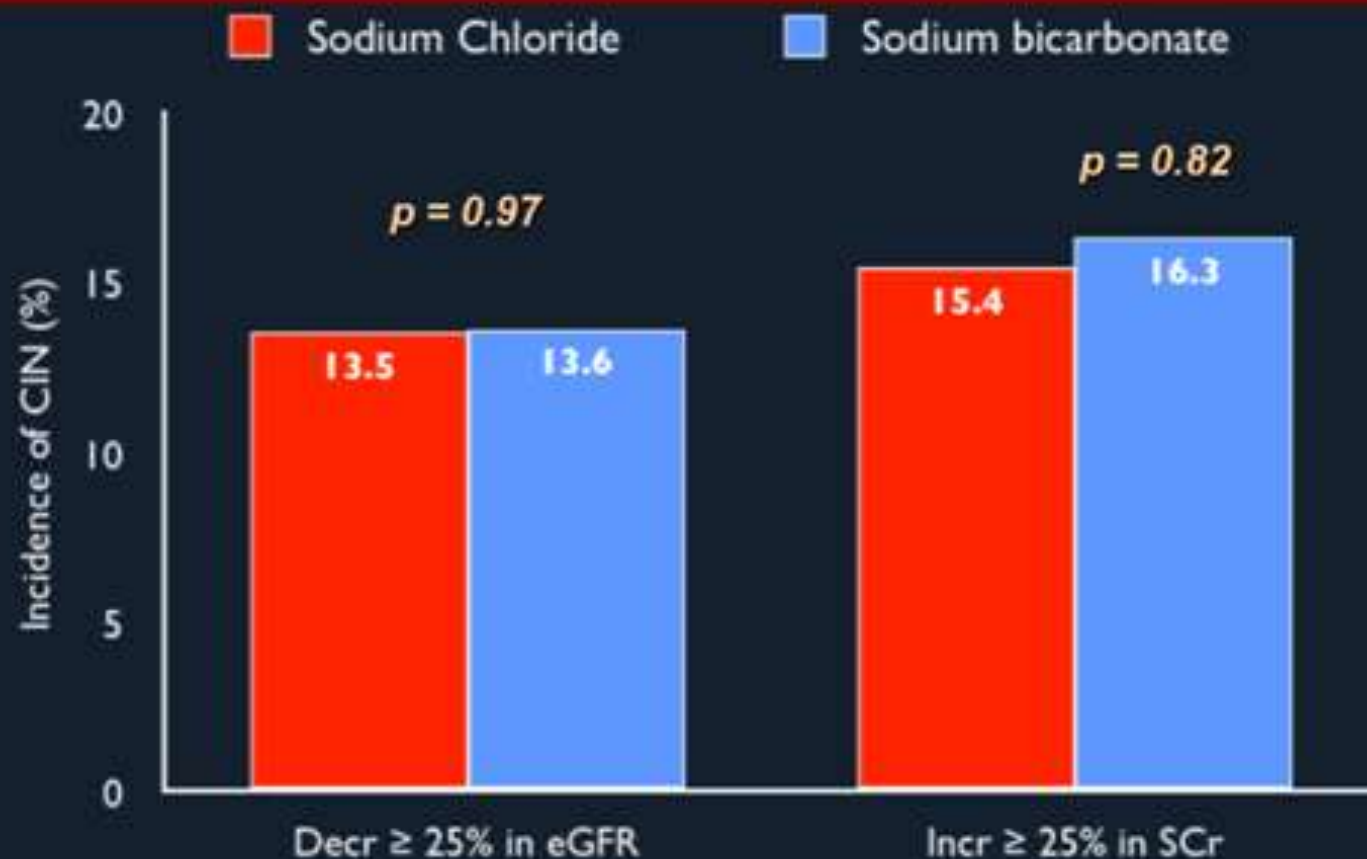
REMEDIAL Trial Σύγκριση 3 τακτικών πρόληψης CIN 351(326)τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

| | Saline + NAC | Bicarbonate + NAC | Saline + Ascorbic Acid + NAC | P Value |
|---|--------------|-------------------|------------------------------|---------|
| | N=111 | N=108 | N=107 | |
| Serum creatinine increase by $\geq 25\%$ | 11 (9.9%) | 2 (1.9%)* | 10 (10.3%) | 0.010 |
| Serum creatinine increase by ≥ 0.5 mg/dL | 12 (10.8%) | 1 (0.9%)† | 12 (11.2%) | 0.026 |
| eGFR decrease by $\geq 25\%$ | 10 (9.2%) | 1 (0.9%)† | 10 (10.3%) | 0.018 |

* $P=0.019$, † $P<0.01$ vs. saline + NAC group

ΜΕΕΝΑ

353 τυχαιοποιημένους ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ΧΝΑ.
ενυδάτωση 3ml/kg 1 ώρα πριν και 1,5ml/kg 4 ώρες μετά

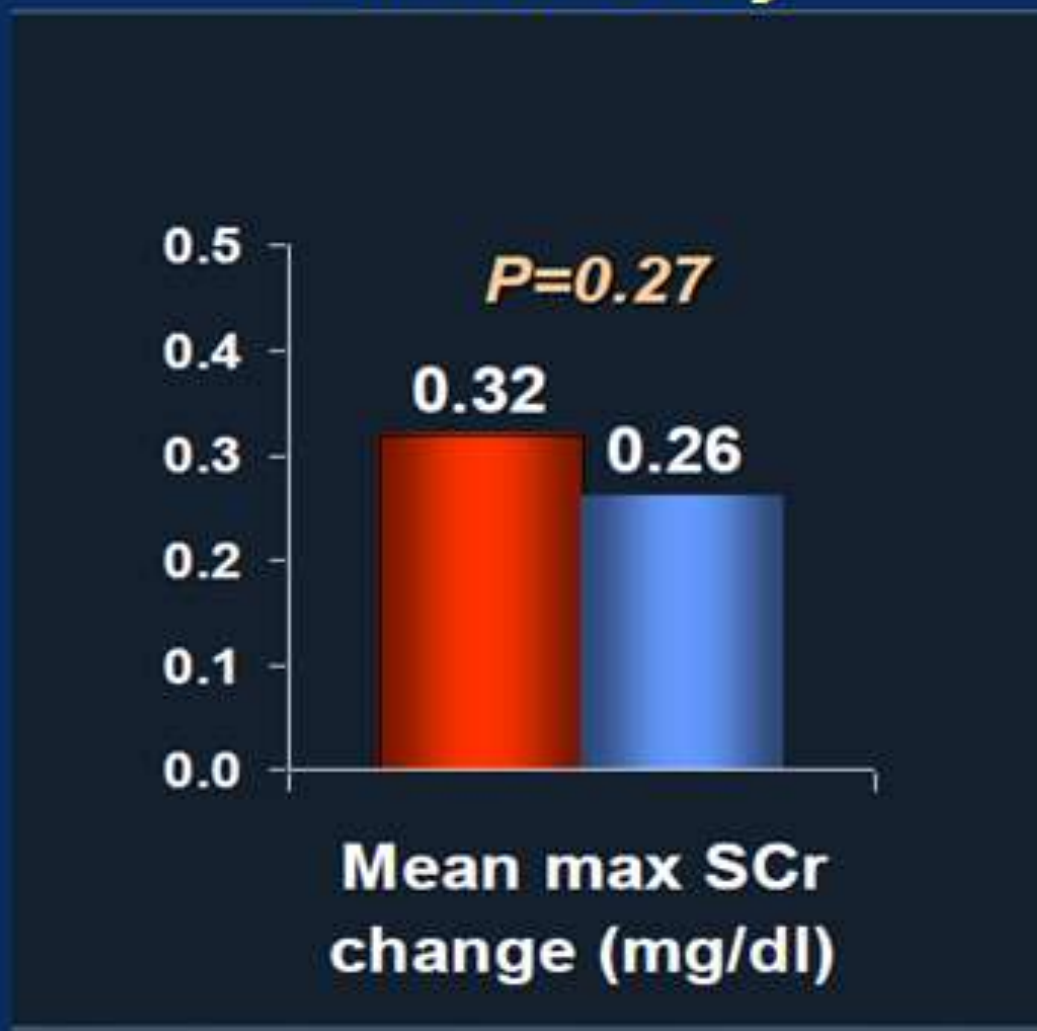


Πρόληψη της CIN με χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου
έναντι φυσιολογικού ορού σε ασθενείς
που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία ή PCI

| Endpoint | Isotonic Saline n = 252 | Sodium Bicarbonate n = 250 | p-Value |
|--|-------------------------------|----------------------------------|---------|
| Absolute increase of creatinine ≥ 0.5 mg/dl (5 days) | 11.5% | 10.0% | 0.6 |
| Relative increase of creatinine $\geq 25\%$ (5 days) | 20.6% | 15.2% | 0.13 |
| Relative increase of creatinine $\geq 25\%$ (2 Days) | 15.1% | 10.0% | 0.09 |

Μελέτη CONTRAST: Fenoldopam(dopamine 1 agonism) IV. vs. placebo. Τυχαιοποιημένη.

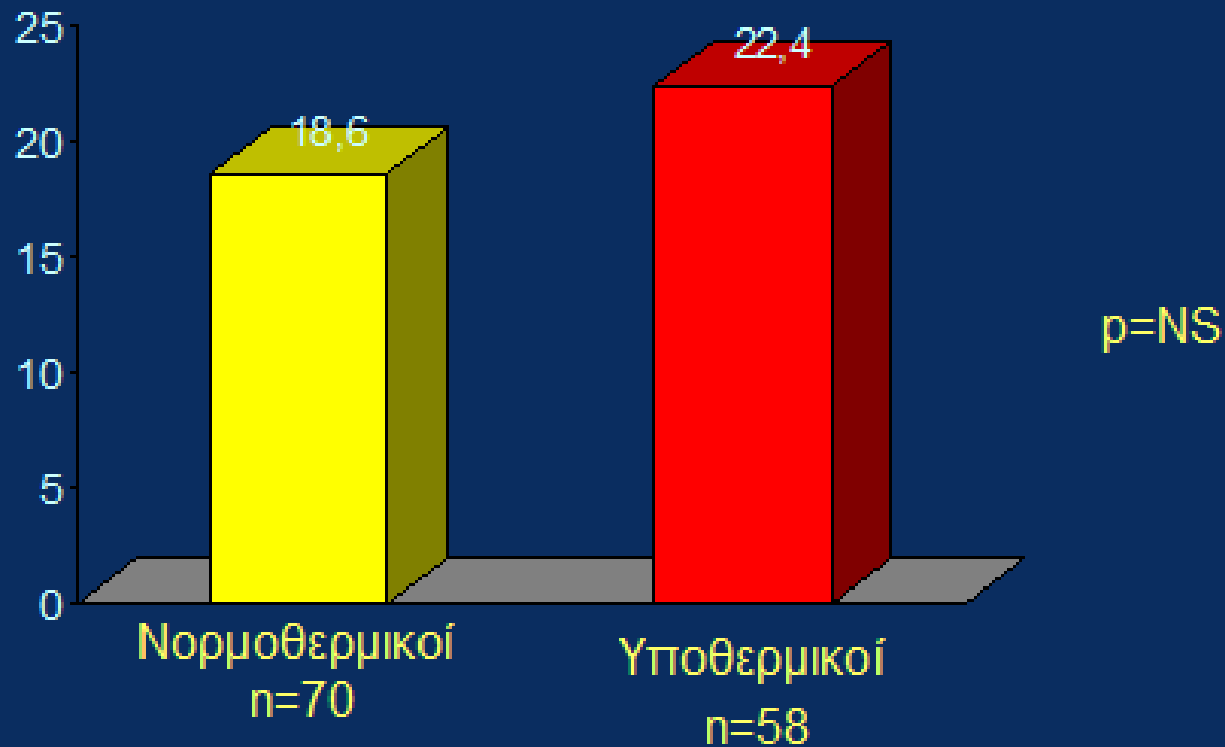
300 ασθενείς



COOL RCN

συστηματική υποθερμία 33-34°C
για νεφροπροστασία

Σχετική αύξηση Cr >25%



Μεταανάλυση: υψηλής vs. Χαμηλής οσμωτικότητας σκιαστικά

39 Trials - 5146 patients

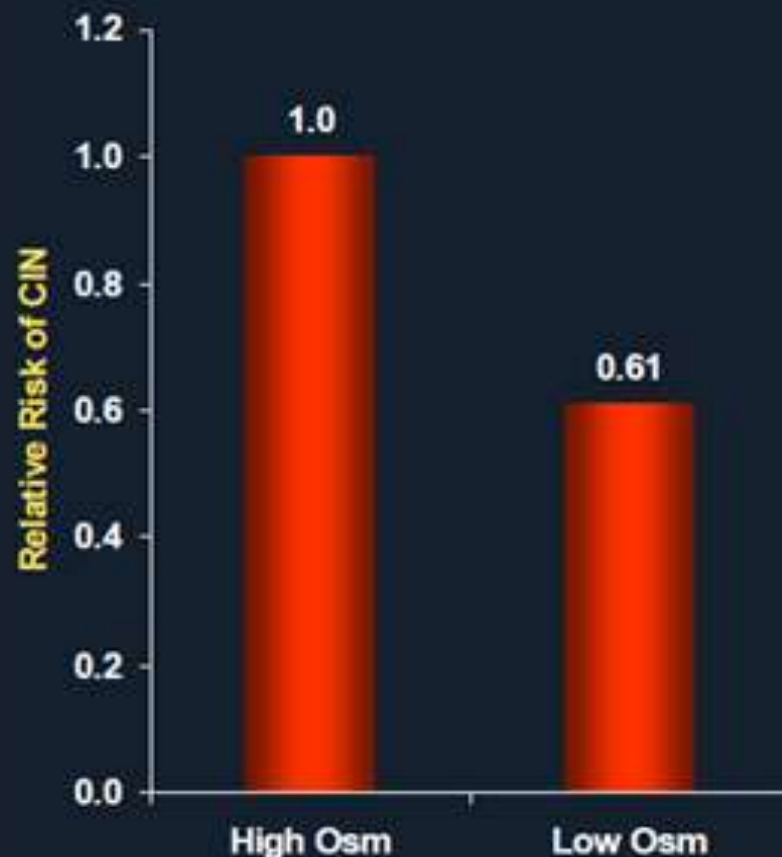
CIN > 0.5 mg/dl

CIN in 7% of all patients

**CIN in 30% of CRI
patients**

**For CRI, NNT=8 (treat 8 to
prevent 1 CIN case)**

**Low osmolal group
included loxaglate
(Hexabrix); Iodixanol
(Visipaque) not studied**



Τυχαιοποιημένες μελέτες ισο-οσμωτικού Iodixanol
(Visipaque) vs. LOCM επίπτωση CIN Scr $\geq 0,5\text{mg/dl}$

| | LOCM | Iodixanol | |
|--|------|-----------|-------------------|
| NEPHRIC (n=129) Iohexol (Omnipaque) | 26,2 | 3,1 | Favor IOCM |
| RECOVER (n=275) Ioxaglate (Hexabrix) | 8,9 | 3,6 | NS but Favor IOCM |
| CARE (n= 414) Iopamidol (isovue) | 4,4 | 6,7 | NS |
| ICON (n=146) Ioxaglate (Hexabrix) | 18,2 | 15,9 | NS |
| Laskey (n=417) Iopamidol (isovue) | 9,8 | 11,2 | NS |
| VALOR (n=299) Ioversol (Opitray) | 23,8 | 21,8 | NS* except DM |
| DIRECT (n=562) Iopromide (ultravist) | 1,2 | 0,7 | NS |

Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών επίπτωσης CIN ισοσμωτικού iodixanol vs LOCM

Reed
16 μελέτες
2763
ασθενείς

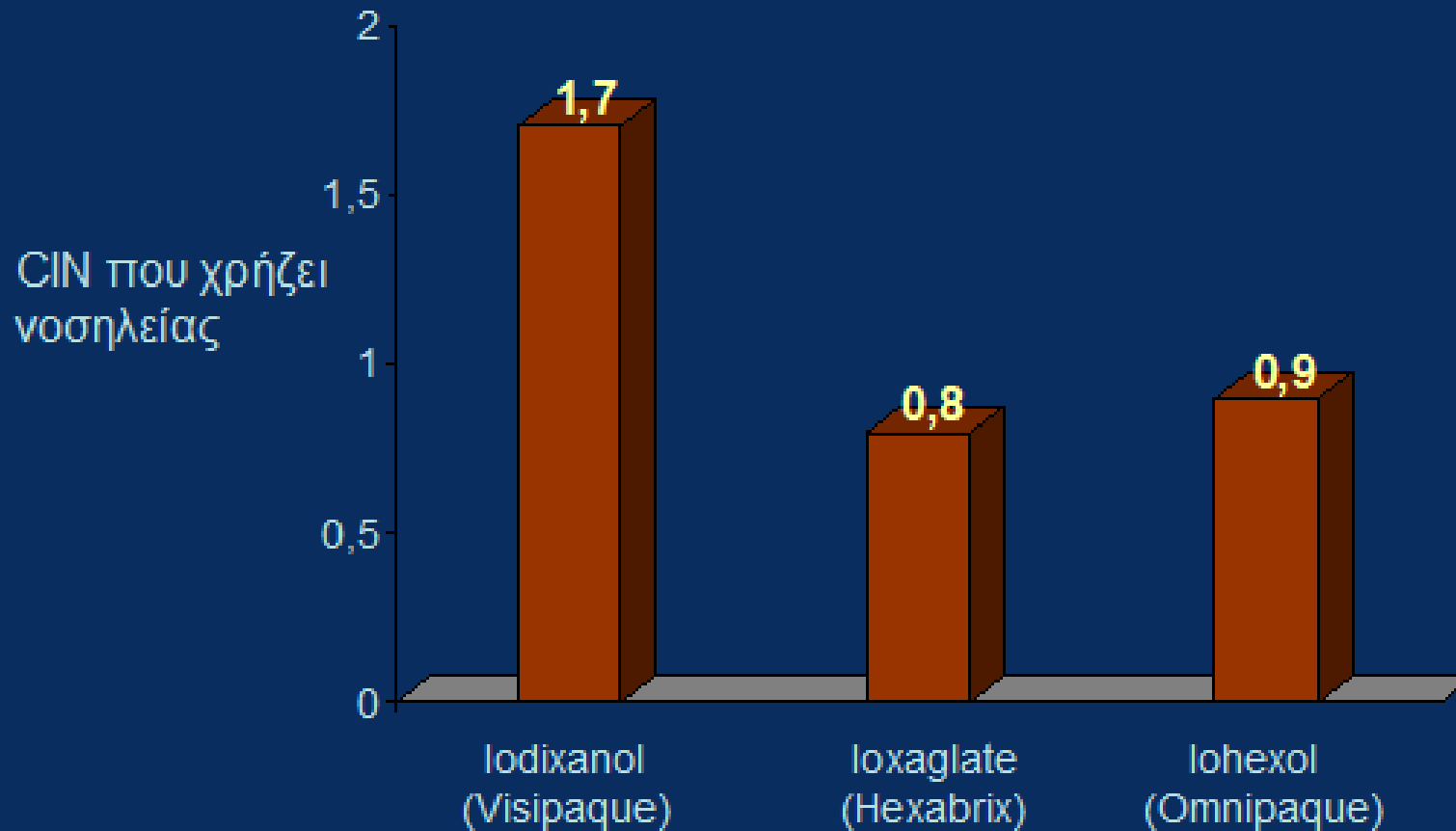
Iodixanol group ισοδύναμο με LOCM group
(RR:0.79, 95% confidence interval [CI]: 0.56 to 1.12, p = 0.19)
Iodixanol group καλύτερο από iohexol group
(RR: 0.58, 95% CI: 0.37 to 0.92; p = 0.022)
Iodixanol group καλύτερο από iohexol
(RR: 0.19, 95% CI: 0.07 to 0.56; p = 0.002),

Heinrich
25 μελέτες
3270
ασθενείς

Iodixanol group ισοδύναμο με LOCM group
(RR, 0.75; 95% CI:0.44, 1.26; P = .27)
iodixanol group καλύτερο από iohexol group
(RR, 0.38; 95% CI: 0.21, 0.68), ενδοαρτηριακά

Swedish registry 57925 ασθενείς

Εμφάνιση CIN που χρειάστηκε νοσηλεία



Πρόγνωση μετά από στεφανιαία παρέμβαση σε ασθενείς με ΣΔ/ΧΝΑ

7445 διαδοχικοί ασθενείς

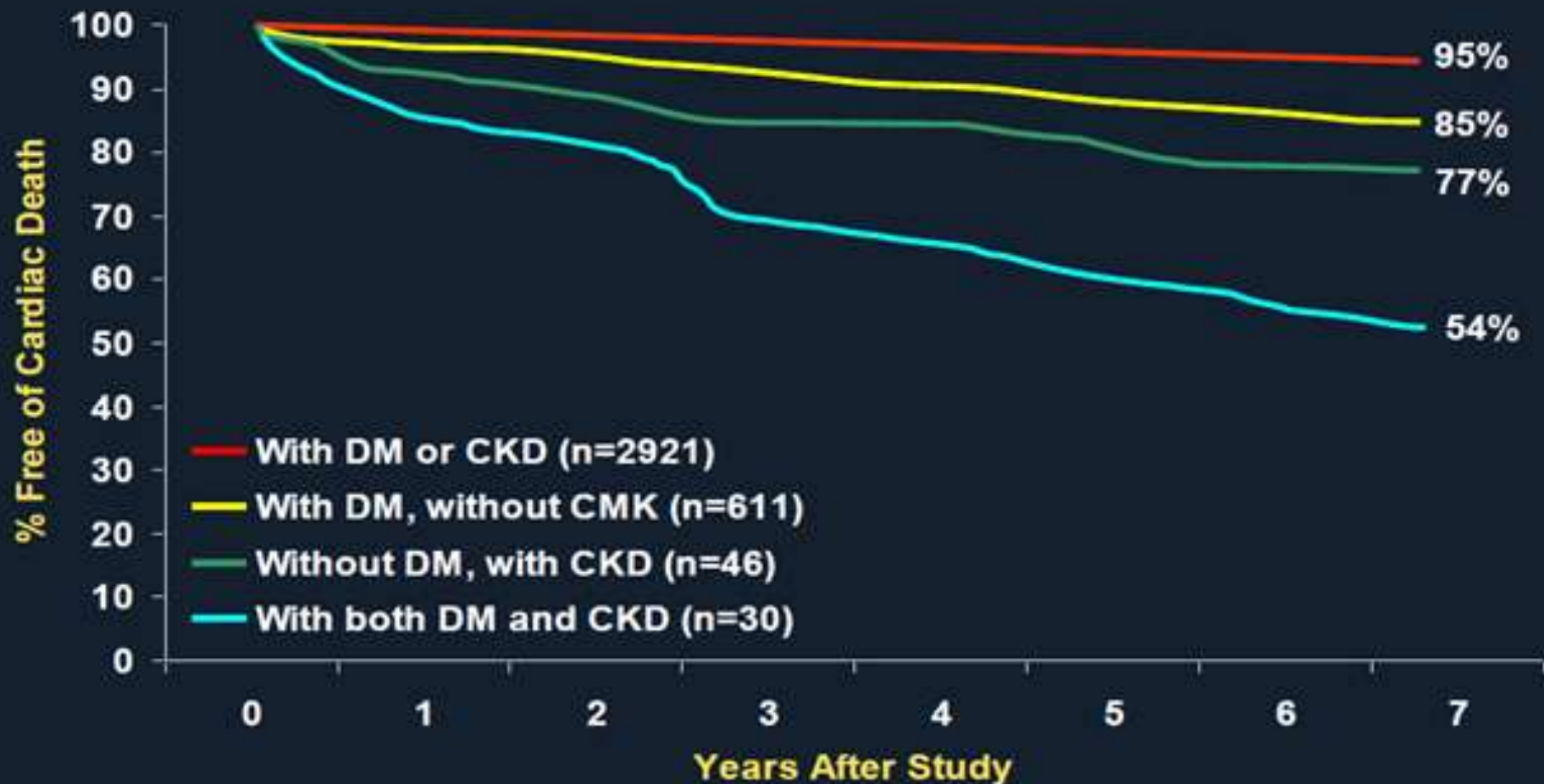
In-Hospital Mortality



1-Year Mortality

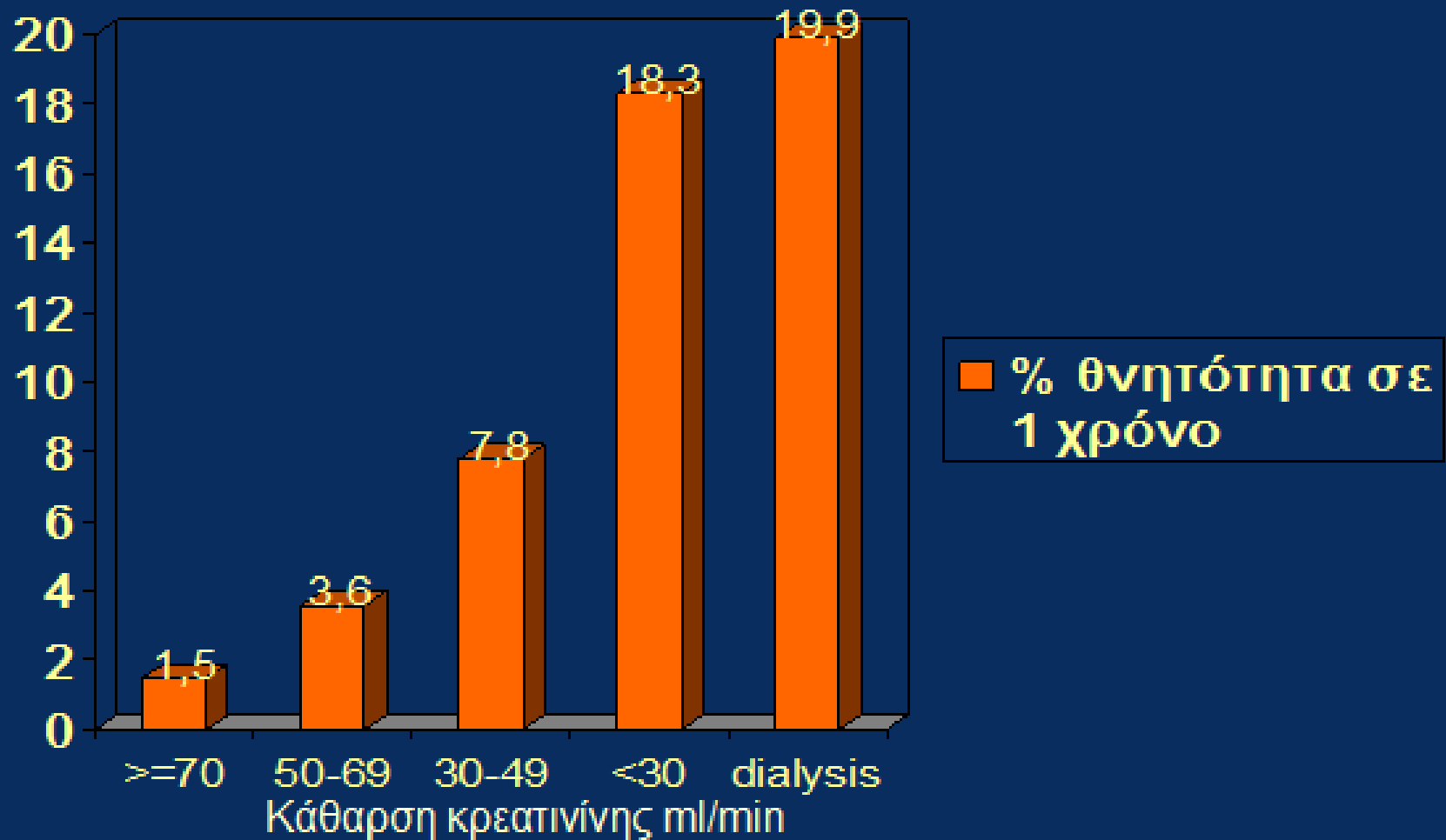


Επίπτωση καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΑ και Σακχαρώδη διαβήτη μετά από επαναγγείωση BARI Trial + Registry



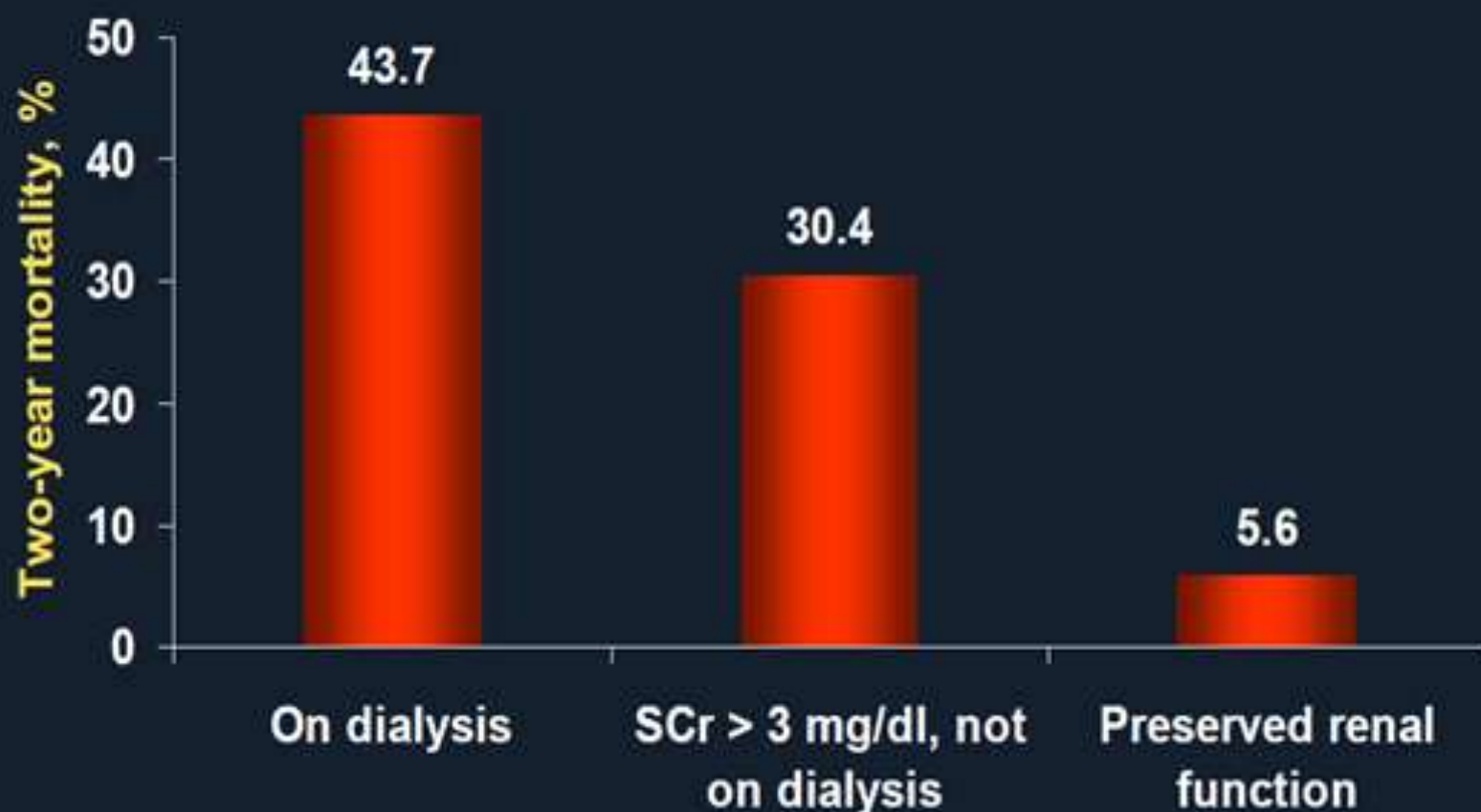
Επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας σε κλινικά συμβάματα σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PCI

Mayo clinic. 5327 ασθενείς από 1994-1999



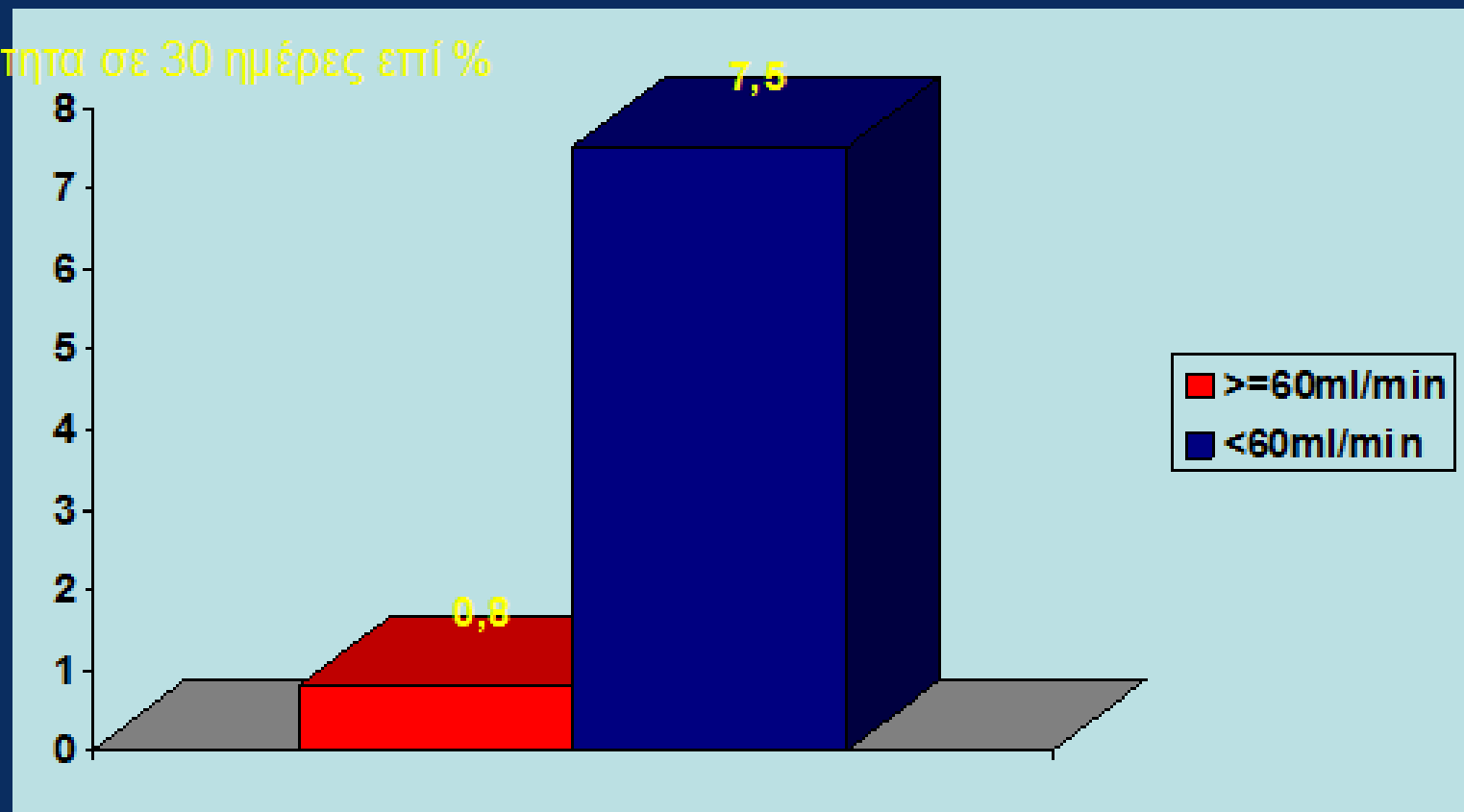
Θνητότητα 2 χρόνια μετά από στεφανιαία παρέμβαση σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία

2650 διαδοχικοί ασθενείς από τη Mayo Clinic



Νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική επιβαρύνει την πρόγνωση μελέτη CADILLAC

Θνητότητα σε 30 ημέρες επί %



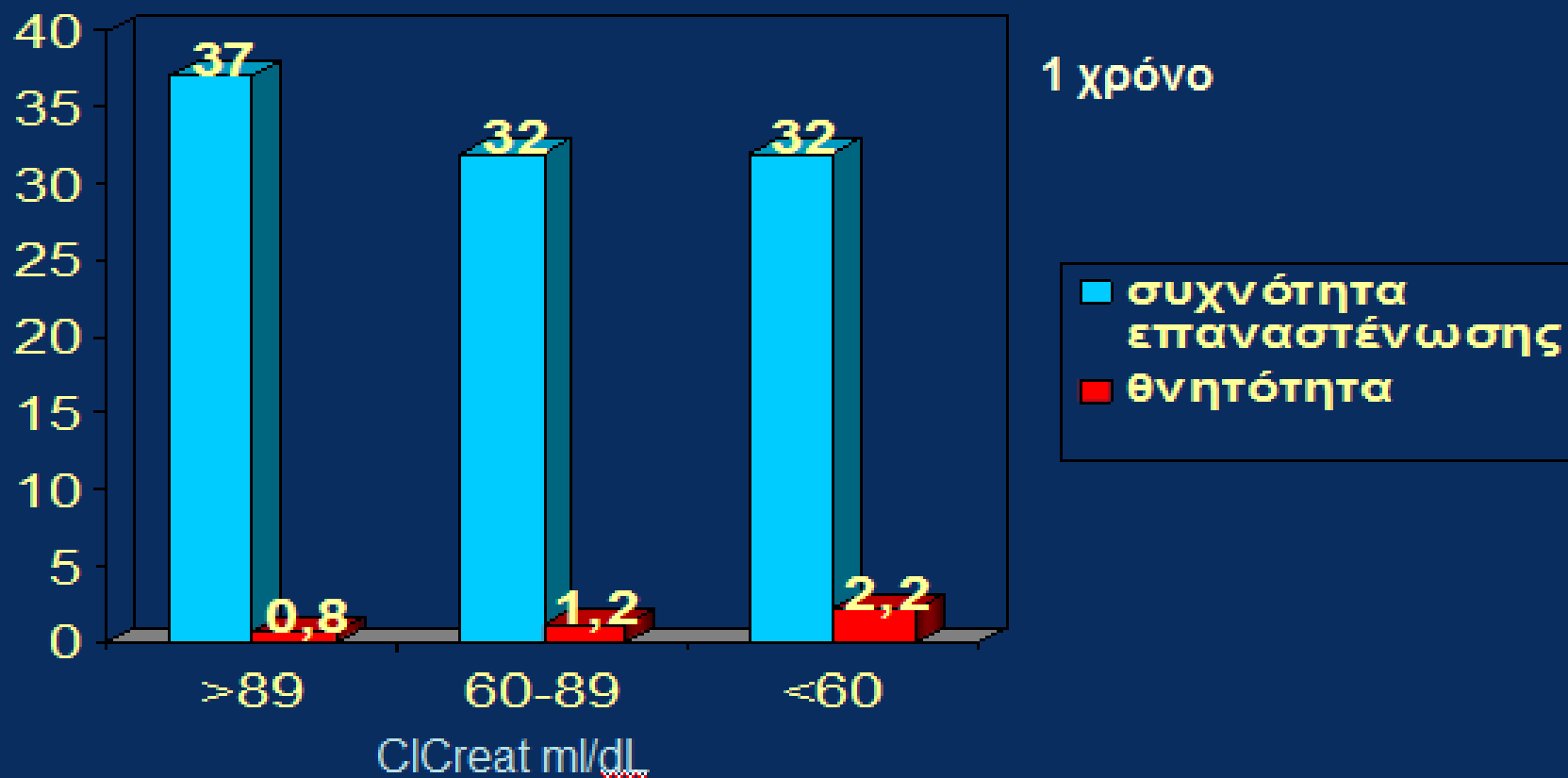
Παράγοντες που σχετίζονται με υπερβολική δόση
αντιθρομβωτικής αγωγής
μελέτη CRUSADE 30136 ασθενείς

- Προχωρημένη ηλικία
- Γυναικείο φύλο
- **Νεφρική ανεπάρκεια**
- Χαμηλό σωματικό βάρος
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

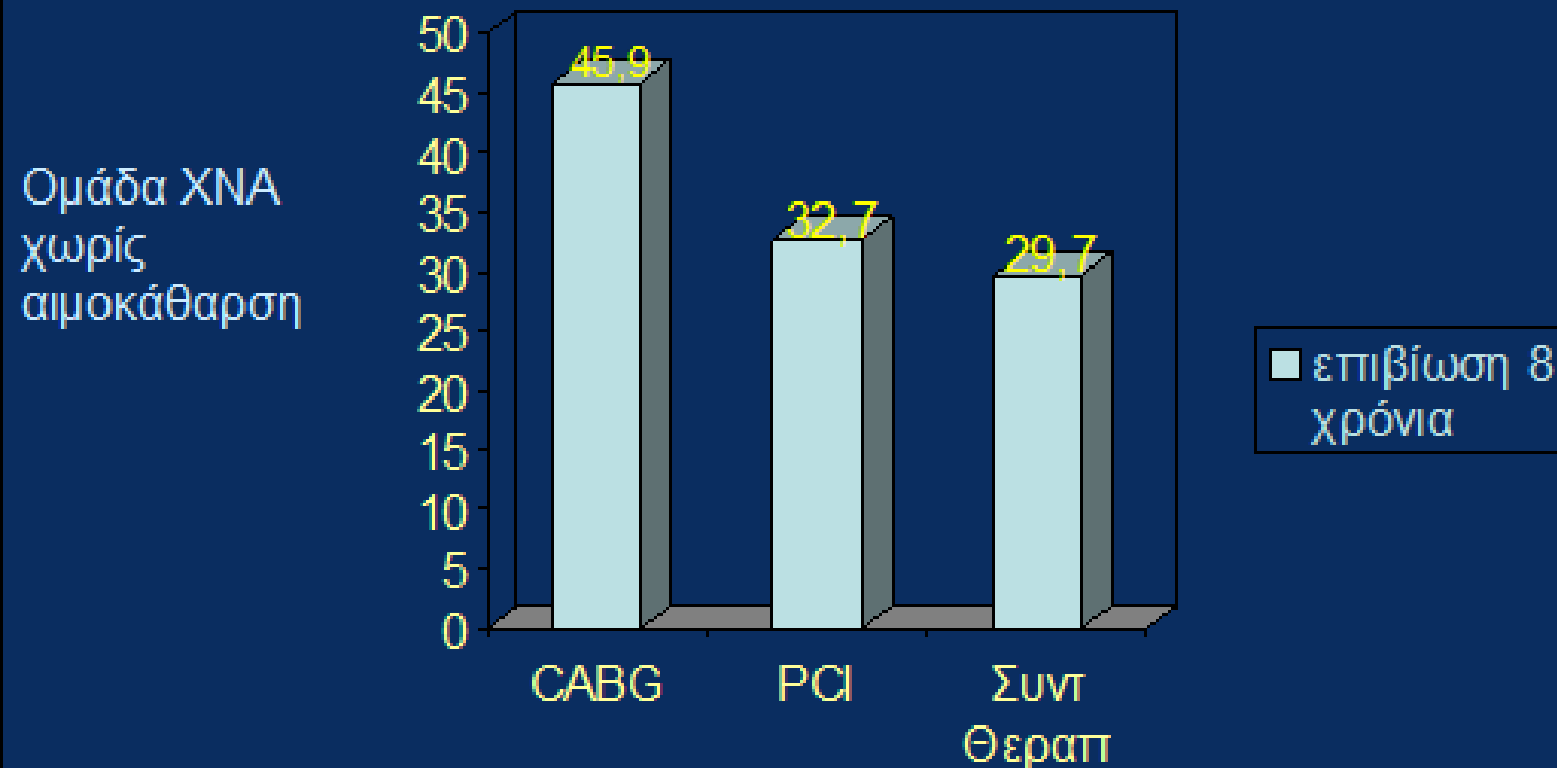
Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΑ

- Ασπιρίνη
- Κλοπιδογρέλη ?(CREDO όχι όφελος στους ασθενείς με ΧΝΑ)
- Prasugrel
- Ticagrelor (PLATO καλύτερα αποτελέσματα από κλοπιδογρέλη)
- Κλασική ηπαρίνη
- **Αναστολείς υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa**
 - Abciximab
 - Eptifibatide (τροποποίηση δόσης)
 - Tirofiban (τροποποίηση δόσης)
- **Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (τροποποίηση δόσης)**
- Fondaparinux(τροποποίηση δόσης)
- Bivaliroudin (τροποποίηση δόσης)

Επίδραση της ήπιας και μέτριας ΧΝΑ (Cr<1,8) στη
συχνότητα επαναστένωσης μετά από PCI .
Υπομελέτη της PRESTO n=11187



40374 ασθενείς στην Alberta Canada retrospective



ARTS substudy.

CABG vs. PCI σε 290 ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και
ΧΝΑ: $crcl \leq 60 \text{ mL/min}$. 3 χρόνια follow up

CABG vs. PCI

- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο:
θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδ, ΑΕΕ [HR] = 0.93; 95% CI 0.54-1.60;
p = 0.97
- Δευτερογενές καταληκτικό σημείο:
ελαττωμένη ανάγκη επαναγγείωσης [HR] = 0.28; 95% CI 0.14-0.54;
P < 0.01

DES και Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Αναδρομική μελέτη. 1080 ασθενείς συνολικά με BMS ή SES

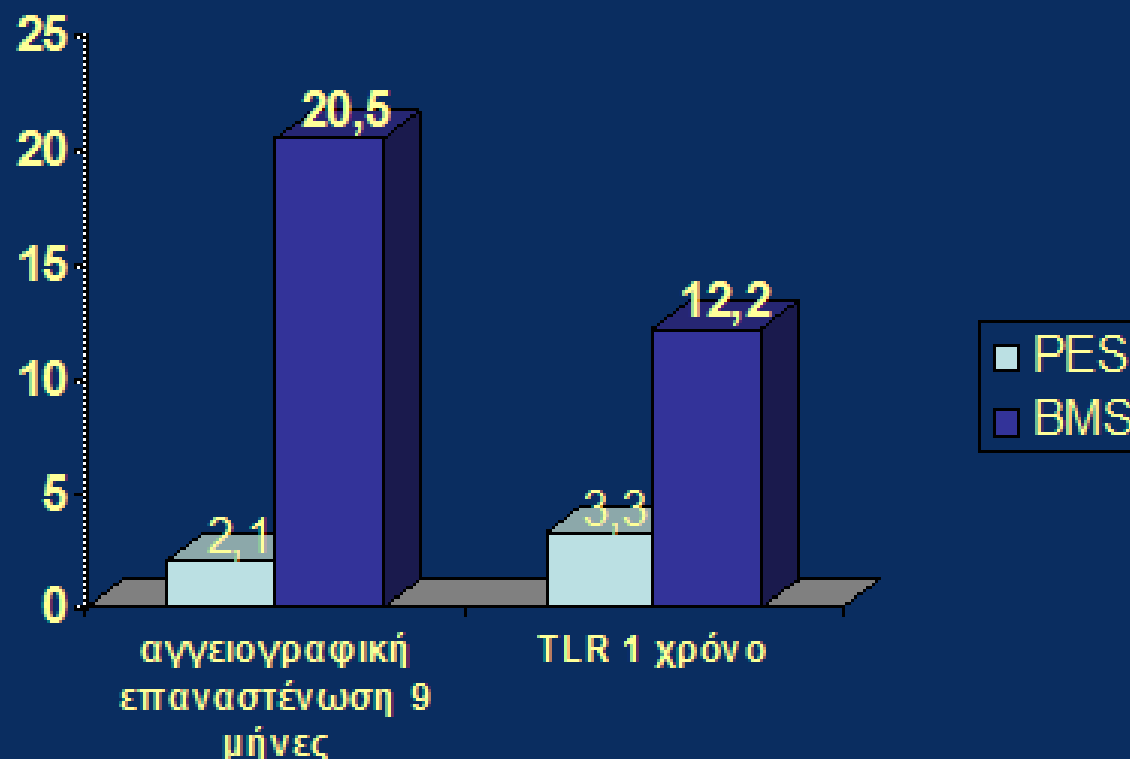
Νεφροπαθείς : ↓ **ανάγκη επαναγγείωσης με SES**
(HR 0.37, 95% CI 0.15 to 0.90, p = 0.03).

Νεφροπαθείς : **Ίδια θνητότητα BMS vs.. SES**
(HR 0.91, 95% CI 0.49 to 1.68, p = 0.8)

Νεφροπαθείς : **↑ θνητότητα 7.6% vs. 2.5%, έναντι μη νεφροπαθείς**
HR 3.14, 95% CI 1.68 to 5.88, p<0.01

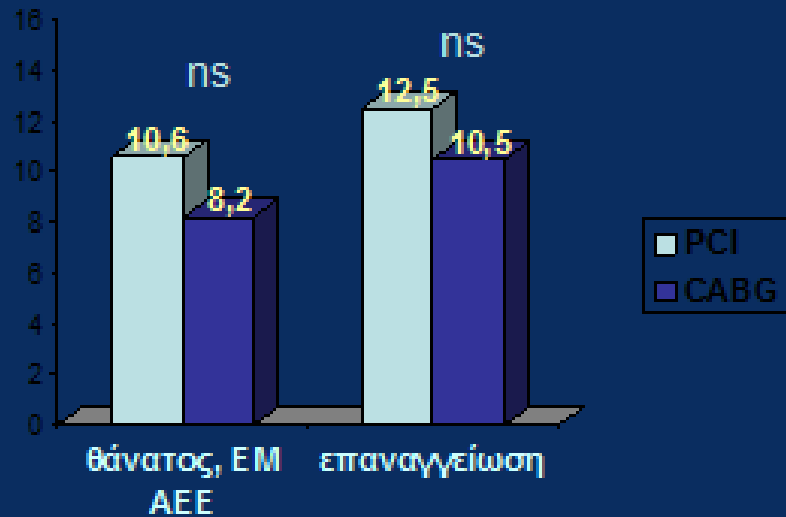
Μη νεφροπαθείς : ↓ **ανάγκη επαναγγείωσης με SES**
(HR 0.59, 95% CI 0.39 to 0.90, p = 0.01)

TAXUS IV. επιτυχής μείωση της TLR και στους ασθενείς με ήπια ΧΝΑ (n=233)

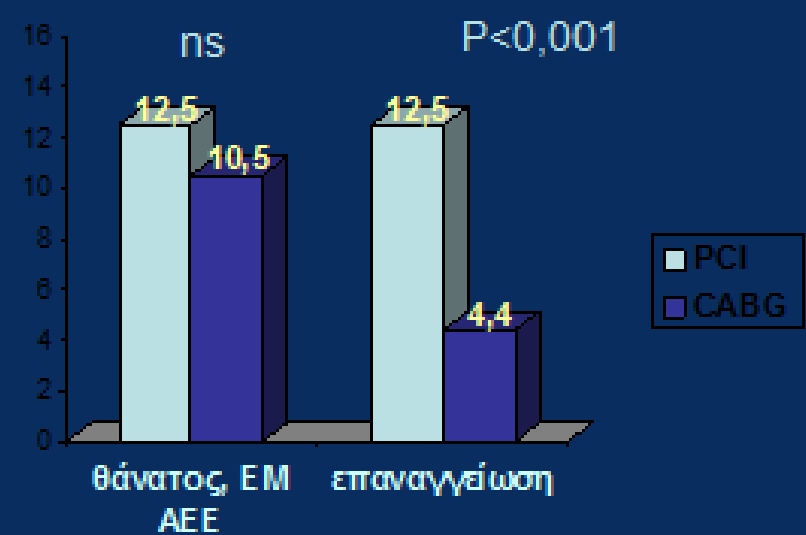


DES vs. CABG σε 1069 ασθενείς με ΧΝΑ και πολυαγγειακή νόσο. Αναδρομική. Αποτελέσματα 2 Χρόνια

2 vessel disease



3 vessel disease



Μέτρα πρόληψης νεφροπάθειας από σκιαστικό

- ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ IV επί 12 h πριν την PCI και για 24 h μετά με ρυθμό 1ml/kg/h. Το απλούστερο και αποτελεσματικότερο προληπτικό μέτρο. Ελαττωμένος ρυθμός $\frac{1}{2}$ σε καρδιακή ανεπάρκεια.
- Ελαχιστοποίηση ποσότητας σκιαστικού. Σκέψη για διακεκομμένη παρέμβαση εφόσον αυτό είναι εφικτό και εφόσον δεν υπάρχει βαριά αθηρωματική νόσος στην αορτή.
- Εκτίμηση ρίσκου εμφάνισης νεφροπάθειας προ της παρέμβασης. Υπολογισμός μέγιστης δόσης.
- Έγκαιρη διακοπή νεφροτοξικών φαρμάκων (2 ημέρες) πριν την χορήγηση σκιαστικού. Συνέχιση βέλτιστης αγωγής με α-MEA, σαρτάνες, στατίνες και β-blockers.
- Όχι υψηλής οσμωτικότητας σκιαστικά. Προτίμηση LOCM η IOCM
- Σκέψη για αιμοδιήθηση πριν και μετά την παρέμβαση σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς (GFR<30mL/min)
- Μη αποτελεσματική η n-ακετυλοκυστεΐνη

Συμπεράσματα

- Η ΧΝΑ αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους δείκτες πτωχής πρόγνωσης μετά από PCI.
- Η ήπια έως μέτρια ΧΝΑ αυξάνει μεν την νοσηρότητα και την θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε PCI αλλά αυτό δεν οφείλεται σε αυξημένη επαναστένωση αν και φαίνεται να αυξάνει την θρόμβωση των stents.
- Παρατηρούνται πιο πολύπλοκες, απασβεστωμένες βλάβες-χρονοβόρα διαδικασία –περισσότερο σκιαστικό-πιθανή χρήση άλλων συσκευών.
- Η νεφροπάθεια από σκιαστικό είναι μία από τις συχνότερες αιτίες ΟΝΑ και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.
- Συγκεκριμένοι παράγοντες προδιαθέτουν σε νεφροπάθεια από σκιαστικό και θα πρέπει να αναγνωριστούν πριν τη χορήγηση αυτού.
- Ενδεχόμενη ανάγκη τροποποίησης της δόσης –επιλογή φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην PCI σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Συμπεράσματα

- Έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών για ασθενείς με ΧΝΑ και ανάγκη επαναγγείωσης.
- Οι περισσότερες μεγάλες μελέτες δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.
- Τα αποτελέσματα προκύπτουν από αναδρομικές μελέτες, υποομάδες ή μικρές σειρές ασθενών.
- Οι ασθενείς με ΧΝΑ αποτελούν ειδική ομάδα ασθενών (ειδικά οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση) και συνεχώς αυξάνονται.
- Ανάγκη για σχεδιασμό μελετών που θα επιλύσουν τα αναπάντητα ερωτήματα.