

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПРОБЛЕМА КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ В КАРДИОЛОГИИ

Туренко О.И.^{1,2*}, Лебедева А.Ю.¹, Гордеев И.Г.², Волов Н.А.²

ГУЗ “Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова” ДЗ¹, Москва; ГОУ ВПО “Российский государственный медицинский университет Росздрава”, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета², Москва

Резюме

Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) является актуальной проблемой кардиологии, связанной с широким распространением рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения заболеваний сердечно–сосудистой системы. Несмотря на ежегодное проведение большого количества коронароангиографических исследований и интервенционных вмешательств на артериях коронарного русла, в настоящее время недостаточно внимания уделяется проблеме почечных осложнений рентгеноконтрастных процедур. В литературном обзоре рассмотрена связь КИН с повышением заболеваемости, смертности и продолжительности госпитализаций. Определена частота развития КИН по данным различных исследований. В статье рассмотрены наиболее значимые патогенетические механизмы КИН. Особое внимание уделено факторам риска КИН. С целью профилактики КИН предложены методы коррекции модифицируемых факторов риска. В обзоре представлены современные подходы к профилактике КИН с учетом их эффективности.

Ключевые слова: контрастиндуцированная нефропатия, заболевания сердечно – сосудистой системы, факторы риска, профилактика.

В настоящее время рентгеноконтрастные методы исследований широко применяются в диагностике самых разнообразных заболеваний. Возможно проведение контрастирования желудочно – кишечного тракта, внутренних органов, полостей тела и сердечно – сосудистой системы. Введение рентгеноконтрастных средств (РКС) необходимо при проведении холангиохолецистографии, урографии, пиелографии, цистографии, гистеросальпингографии, миелографии, сиалографии, артрографии, ангиографии, вентрикулографии, рентгенодиагностики заболеваний ЖКТ, а также компьютерной томографии с контрастированием.

Визуализация сосудов коронарного русла имеет большое значение для диагностики и лечения заболеваний сердечно – сосудистой системы. С целью визуализации коронарных артерий и проведения реваскуляризации миокарда больным ишемической болезнью сердца проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных средств. Как и большинство инвазивных процедур, интервенционные вмешательства на сосудах коронарного русла связаны с риском осложнений. Возможные осложнения эндоваскулярных вмешательств включают в себя смерть пациента, развитие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, необходимость проведения экстренного аортокоронарного шунтирования (АКШ), развитие контрастиндуцированной нефропатии (КИН) и осложнения в местах доступа к сосудам – такие, как кровотечение, окклюзия, рассечение, псевдоаневризма и артериовенозная аневризма [60].

В настоящее время в России недостаточно внимания уделяется проблемам почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. В связи с широким распространением диагностических и лечебных процедур с использованием рентгеноконтрастных препаратов, КИН и сегодня является актуальной проблемой в клинической практике кардиологов. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, нефропатия, вызванная применением контрастного вещества, определяется как острое нарушение функции почек, возникающее в течение 48 – 72 часов после внутрисосудистого введения РКС, характеризующееся повышением концентрации сывороточного креатинина более чем на 25% или на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) от исходного уровня при отсутствии других причин [45]. Среди альтернативных причин ухудшения функции при ЧКВ, не связанных с применением РКС, следует рассматривать эмболизацию холестерином при катетеризацию коронарной артерии, сопровождающуюся, как правило, кожными, неврологическими и другими симптомами [6, 53], нефротоксичные эффекты других лекарственных препаратов и ишемическую нефропатию. Обычно креатинин сыворотки достигает максимального значения на 2-й или 3-й день после применения РКС, а затем возвращается к исходному значению в течение 2 недель [13]. Тем не менее, развитие КИН ассоциировано с повышением заболеваемости, смертности и продолжительности госпитализации [58,75]. КИН является третьей ведущей причиной госпитальной острой почечной недостаточности (ОПН), ассоциированной

с длительной госпитализацией, необходимостью проведения гемодиализа и высокой смертностью как в течение госпитализации, так и после выписки больного из стационара [27,48]. В исследовании Chong E. et al. среди 3036 пациентов, подвергшихся ЧКВ, у пациентов с КИН отмечена более высокая смертность через месяц и через 6 месяцев после проведения процедуры, составляющая 14,5% и 1,1% и 17,8% и 2,2% соответственно [18]. Пациенты, у которых после проведения ЧКВ на коронарных артериях возникла КИН, находясь в группе высокого риска смерти и развития ИМ через 6 месяцев, 1 год и 5 лет после процедуры [42, 56]. Проанализировав данные 7586 пациентов, которым были проведены ЧКВ, Rihal C.S. et al. **пришли к заключению, что внутрибольничная смертность 254 пациентов с развившейся КИН более чем в 10 раз превысила смертность пациентов без КИН** [52]. Похожие результаты были получены и в исследовании Marenzi G. et al., **оценивающим внутрибольничную смертность больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ с КИН и без нарушения функции почек после применения РКС** [39]. Согласно Senoo T. et al., **летальность в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом с КИН составила 9,6%, что приблизительно в 3 раза превысило летальность пациентов без КИН** [57]. По данным McCullough P.A. et al., **проанализировавших 1826 случаев интервенционных вмешательств, внутрибольничная смертность составила 1,1% у пациентов без КИН, 7,1% – у пациентов с КИН без диализа и 35,7% – у пациентов с КИН, которым потребовалось проведение заместительной почечной терапии** [42]. В работе Bartholomew V.A. et al. **были подтверждены неблагоприятные краткосрочные исходы, связанные с КИН: при анализе 20500 пациентов, подвергшихся ЧКВ, было выявлено, что у пациентов с КИН риск ИМ выше в 6 раз, риск реокклюзии – в 11 раз, а риск смерти – в 22 раза, чем у пациентов с нормальной функцией почек** [12]. Отмечено также неблагоприятное влияние КИН на долгосрочный прогноз у больных ИБС. Исследование случаев ЧКВ по реестру клиники Мейо выявило, что только 88% пациентов с КИН прожили год и 55% прожили 5 лет после проведения эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Аналогичные показатели у пациентов без КИН составили 96% и 85% соответственно [52].

Также отмечено, что КИН может стать одной из причин других осложнений ЧКВ – таких, как смерть пациента, инфаркт миокард, инсульт. По данным Rihal et al., частота инсульта, как осложнения ЧКВ, составляла 0,03% у пациентов без КИН, увеличиваясь в 40 раз у пациентов с КИН (1,2%) [52].

Частота развития КИН значительно отличается в различных исследованиях и зависит от наличия факторов риска, особенно от предшествующего нарушения функции почек, наличия сахарного диабета,

класса и объема используемого при КАГ и ЧКВ контрастного препарата, составляя до 5% у пациентов с нормальной функцией почек и до 50-90% у пациентов со значительным нарушением функции почек [1]. По данным Morgos S.K. et al., частота КИН у пациентов с нормальной функцией почек составляет менее 5%, у пациентов с факторами риска частота КИН может достигать 20-30% [45]. Согласно данным Thomsen H.S. et al., **частота КИН у пациентов с нормальной функцией почек варьирует от 0 до 5%, а предшествующее поражение почек увеличивает частоту КИН до 12-27%** [70]. Так, Shema L. et al. отметили, что среди 1111 пациентов риск КИН составил 4,6%, при этом в группе пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом риск варьировал от 14,1% до 44% [58]. Больные острым ИМ имеют более высокий риск развития КИН. На основании анализа 561 случая ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ Marenzi G. et al. приводят данные о развитии КИН в 20,5% случаев [39]. По данным Senoo T. et al., частота развития КИН у 338 пациентов острым коронарным синдромом составила 28% [57]. Больные ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ **имеют даже больший риск КИН по сравнению с больными ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ**, вероятно, в связи с тем, что большинство из них относятся к более старшей возрастной группе и многие из них страдают сахарным диабетом. Wickenbrock I. et al. проанализировали 392 случая ЧКВ у больных острым ИМ, выявив при этом, что частота КИН у пациентов с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ **составила 10,8% и 12,2% соответственно**. Не получив статистически значимых различий в частоте КИН, авторы обращают внимание на использование значительно большего количества контрастного вещества для проведения реваскуляризации миокарда у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [75].

Согласно современным данным, КИН возникает в результате комбинации нескольких патогенетических механизмов, среди которых можно выделить следующие: токсическое и ишемическое повреждение эпителиальных клеток канальцев, обструкцию канальцев, повышение вязкости крови и мочи, повышение внутриканальцевого давления при развитии осмотического диуреза, вазоконстрикцию сосудов вследствие повышения активности вазопрессина, эндотелина, аденозина и др. факторов, уменьшение вазодилатации вследствие снижения активности оксида азота, простагландинов, повышенное потребление кислорода, медуллярную ишемию почек [1,13]. Среди других возможных механизмов развития КИН в настоящее время рассматриваются агрегация эритроцитов [36] и снижение способности эритроцитов к деформируемости, связанные с применением РКС [4,5], вследствие чего снижается возможность

прохождения эритроцитов через капиллярное русло и уменьшается транспорт кислорода в ткани. Другим важным фактором формирования КИН, возможно, является повышение продукции свободных радикалов с развитием их прямого токсического эффекта на почки при использовании РКС [11].

Выделяют 2 группы факторов риска КИН: связанные с применяемым РКС и связанные с состоянием пациента. В развитии КИН имеют значение осмолярность, вязкость РКС, объем (доза) вводимого препарата, путь его введения и повторное использование РКС в течение 48 часов. По осмолярности РКС разделяют на высоко-, низко- и изоосмолярные. Высокоосмолярные ионные РКС (осмолярность > 1600 мОсм/кг H₂O при 37°С), например амидотризоат, начали применяться еще в 50-е годы прошлого столетия. В связи с высокой токсичностью (по данным различных наблюдений частота побочных эффектов составила от 10% до 50%) они были вытеснены низкоосмолярными препаратами [54], осмолярность которых в два – три раза превышает осмолярность крови (< 850 мОсм/кг H₂O). **К ним относятся йогексол, йопромид и др.** Низкоосмолярные РКС по сравнению с высокоосмолярными уменьшают вероятность КИН у пациентов высокого риска [8]. До настоящего момента остается неясным, имеются ли клинически значимые различия в нефротоксичности между отдельными препаратами в группе низкоосмолярных РКС [61]. Наиболее современный РКС – йодиксанол, является изоосмолярным (290 мОсм/кг H₂O), осмолярность его соответствует осмолярности крови, его применение сопряжено с наименьшим количеством побочных эффектов. В некоторых работах была продемонстрирована меньшая вероятность развития КИН у пациентов высокого риска при применении изоосмолярных РКС по сравнению с низкоосмолярными [8,28,50]. Так в исследовании Nephric, включающем 129 пациентов высокого риска с наличием почечной недостаточности (уровень креатинина составил 1,5 – 3,5 мг/дл) и сахарного диабета, частота развития КИН в группе пациентов, получавших йодиксанол была в 11 раз меньше, чем в группе пациентов, получавших йогексол [8]. По данным Nie V. et al., у 208 больных высокого риска с почечной недостаточностью (клиренс креатинина составил от 60 мл/мин и ниже), которым проводилась КАГ или КАГ с ЧКВ, частота КИН была значительно ниже в группе йодиксанола, чем в группе йопромиды, составляя 5,7% и 16,7% соответственно [50]. По данным других исследований [7,74], различия в частоте КИН при применении низкоосмолярных и изоосмолярных РКС статистически незначимы, однако при применении контрастного вещества в высоких дозах (>340 мл) преимущества все же остаются на стороне изоосмолярных РКС [74]. Сравнивая нефротоксичность ионных (амидотрихоат) и неионных РКС

(йогексол) при анализе 1196 рентгеноконтрастных процедур, Rudnick M.R. et al. пришли к заключению, что нефротоксичность ионных препаратов выше, чем неионных. Частота КИН составила 7 и 3% соответственно [54].

Ранее проведенные исследования позволили предположить наличие связи между развитием тромбоз – зависимых осложнений интервенционных вмешательств и типом применяемых РКС. Отмечено влияние контрастных препаратов на каскад коагуляции и активацию тромбоцитов. In vitro все РКС имеют свойства антикоагулянтов. При соединении контрастных веществ с цельной кровью в исследованиях были отмечены практически полное отсутствие активации тромбоцитов в течение 30 минут для йоксаглата, быстрая активация тромбоцитов в течение 1 минуты для йогексола, активация тромбоцитов в течение 30 минут для йодиксанола [19]. По результатам некоторых исследований было установлено, что ионные РКС (например, амидотризоат и йоксаглотовая кислота) увеличивают время образования сгустка, а неионные РКС способствуют тромбообразованию [5]. В исследовании VIP [14] было включено 1411 больных со стабильной и нестабильной стенокардией и безболевым ишемией миокарда, которым проводились стентирование или транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий. Из исследования были исключены пациенты, имеющие ФВ менее 35% или недавно перенесшие ИМ. ИМ, инсульт, смерть, необходимость экстренной реваскуляризации в течение 2 дней были отмечены у 4,7% пациентов в группе йодиксанола и у 3,9% – в группе йоксаглата.

В исследовании Court, многоцентровом, рандомизированном с двойным слепым контролем были включены 856 больных высокого операционного риска (со стенокардией покоя в течение 48 часов, с острым Q – или не Q-ИМ в течение 72 часов, включая пациентов с неэффективным тромболизисом, ранней постинфарктной стенокардией). В группу йодиксанола вошли 405 пациентов, в группу йоксаглата – 410, обе группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам, по видам проведенных интервенционных вмешательств, по объему вводимых РКС. Пациенты с креатинином более 2,0 мг/дл были исключены из исследования. В группе йодиксанола частота тромбоз – зависимых осложнений (инсульта, смерти, экстренного АКШ, системной артериальной тромбоэмболии, экстренной повторной катетеризации) была достоверно меньше, чем в группе йоксаглата (5,4% и 9,5 % соответственно). Преимущества йодиксанола перед йоксаглатором были определены за счет меньшей частоты развития окклюзий (0,7% и 2,4%) и нефатальных ИМ (2,0% и 4,4%). В группе йодиксанола также была отмечена более высокая частота достиже-

ния ангиографического успеха (92,2 и 85,9%). Интересен тот факт, что по результатам исследования наибольшие различия в развитии тромбоз – зависимых осложнений отмечены в группе пациентов, не получавших абсиксимаб (1,7 % – в группе йодиксанола и 8,1% – в группе йоксаглата) [20].

Таким образом, более низкий тромбогенный потенциал ионных РКС *in vitro* не проявился при проведении ЧКВ у больных при использовании рутинной дезагрегантой и антикоагулянтной терапии.

В развитии КИН большое значение имеет объем вводимого РКС [39,43,52]. Taliercio С.Р. et al. еще в 1986 г., наблюдая за 139 пациентами с почечной недостаточностью (креатинин 2,0 мг/дл и выше), которым проводилась КАГ, отметили, что в группе пациентов с объемом используемого РКС менее 125 мл частота КИН, выявляемая как повышение уровня креатинина на 1 мг/дл или больше от исходного, составила 2 %, а в группе с объемом вводимого контрастного вещества более 125 мл – 19%. [66].

Rahman М.М. et al. также подтвердили, что объем РКС имеет большое значение в развитии КИН – при анализе данных 245 пациентов, подвергшихся КАГ или ЧКВ было выявлено, что при развитии КИН в 86,4% случаев использовалось более 100 мл РКС [51].

По данным McCullough Р.А. et al., среди 1869 больных, которым проводилось ЧКВ, в группе пациентов, получивших менее 100 мл контрастного вещества, никому не потребовалось проведение диализа. [42]. Ретроспективные исследования позволили предположить, что применение менее 30 мл контрастного вещества для диагностической КАГ и менее 100 мл для ЧКВ позволит значительно снизить риск развития КИН [43]. В работе Freeman R.V. et al. были проанализированы 16592 случая ЧКВ с использованием низкоосмолярных РКС, что позволило предложить для расчета максимальной рекомендованной дозы контрастного вещества (MRCD) следующую формулу: $MRCD = 5 \text{ мл} \times \text{масса тела (кг)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}$. В данном исследовании КИН, требующая проведения диализа, и внутрибольничная смертность были значительно выше в группе пациентов с превышением MRCD [24]. Для пациентов высокого риска с целью снижения объема РКС рекомендуется использовать меньшие размеры катетеров при проведении КАГ и ЧКВ и отказаться от проведения вентрикулографии [26]. Имеет значение и путь введения РКС. Так отмечено, что РКС является менее токсичным при внутривенном введении, чем при внутриартериальном в почечные артерии или в аорту проксимальнее отхождения почечных артерий, что значительно повышает концентрацию РКС в почке и способствует большему ее повреждению [70].

К факторам риска, связанным непосредственно с состоянием пациента, увеличивающим риск разви-

тия нефропатии при применении РКС, следует отнести возраст пациента, предшествующее нарушение функции почек, сахарный диабет, гиповолемию, применение нефротоксичных лекарственных препаратов, таких как аминогликозиды, циклоспорин А, амфотерицин В, нестероидные противовоспалительные препараты и др. [43].

Хроническая болезнь почек с почечной недостаточностью – главный предрасполагающий фактор КИН [55]. Риск КИН обратно пропорционален рассчитанной скорости клубочковой фильтрации [52]. $СКФ < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ определяет пациентов высокого риска [49]. Риск также увеличивается экспоненциально с ростом концентрации сывороточного креатинина.

Rihal С.С. et al., проанализировав более 7500 случаев ЧКВ, отметили, что КИН развивается в 22% случаев при исходном уровне сывороточного креатинина 2-2,9 мг/дл, в 4,5% случаев – при уровне креатинина 1,2-1,9 мг/дл, при нормальном уровне сывороточного креатинина риск КИН составил менее 2 % [52].

McCullough Р.А. et al., проанализировав результаты ЧКВ 1869 пациентов, пришли к выводу, что в группе больных с исходным клиренсом креатинина выше 47 мл/мин ни у одного пациента не развилась острая почечная недостаточность, требующая проведения диализа [42]. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, наличие предшествующего повышения сывороточного креатинина $>120 \text{ мкмоль/л}$ и/или $СКФ < 50 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ связано с высоким риском развития ОПН после введения РКС [70]. Согласно этим же рекомендациям, сочетание 3 и более факторов – таких, как возраст > 70 лет, сахарный диабет, повторное применение РКС, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, применение диуретиков (особенно петлевых), нефротоксичных препаратов, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия и др., также значительно повышает риск КИН [70].

Сахарный диабет – другой важный фактор ухудшения функции почек после проведения рентгеноконтрастных процедур. Согласно ретроспективному анализу данных 201 пациента, сопоставимых по уровню почечной функции до проведения КАГ, КИН значительно чаще развивалась в группе больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами без сахарного диабета, составляя 40,4% и 16% соответственно. Включение в исследование больных, сопоставимых по возрасту, уровню креатинина, скорости клубочковой фильтрации, уровню гемоглобина, фракции выброса левого желудочка, гемодинамически значимого стеноза почечных артерий, по функциональным классам недостаточности кровообращения, объему введенного РКС, позволяет предпо-

ложить наличие самостоятельной роли сахарного диабета в развитии КИН [3]. Согласно данным Rahman M.M. et al., частота развития КИН среди пациентов с сахарным диабетом составляет 36,8%, значительно превышая таковую среди пациентов без нарушения углеводного обмена (2,2%) [51].

Chong E. et al., проанализировав данные 3036 пациентов с нормальным уровнем креатинина, 36,4% которых страдали сахарным диабетом, пришли к заключению, что больные сахарным диабетом, находящиеся на инсулинотерапии, имели более высокий риск развития КИН, чем пациенты, принимающие оральные гипогликемические препараты или соблюдающие диету для коррекции гликемии; частота развития КИН в трех группах составила 18,9%, 6,8% и 3,6% соответственно [18]. В других работах было выявлено, что только сочетание сахарного диабета с нарушением функции почек имеет значение в развитии КИН [54,70]. Manske C.L. et al., проанализировав данные пациентов инсулинзависимым сахарным диабетом с уровнем креатинина 522 мкмоль/л (5,9 мг/дл), пришли к заключению, что, несмотря на использование низкоосмолярных РКС и проведение адекватной гидратации, риск КИН составил 50%. Риск КИН оставался высоким даже при использовании менее 100 мл РКС и его удалось снизить лишь при использовании менее 30 мл контраста. Проведение диализа потребовалось 15 % пациентов [38]. По данным Thomsen H.S. et al., сахарный диабет без поражения почек не является фактором риска КИН [70].

В проведенных работах отмечены различные наиболее значимые факторы риска КИН.

В 2003 году Lindsay J. et al. выделили следующие независимые причины КИН: отек легких, пластика артерии, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов и артерий головного мозга, неврологические события и объем РКС [37].

Rihal C.S. et al. среди наиболее значимых факторов риска КИН отметили сахарный диабет, возраст, острую сердечную недостаточность, недавно перенесенный ИМ, почечную недостаточность или поражение почек, заболевания периферических сосудов и перенесенный перед ЧКВ шок [52].

Chong E. et al., проанализировав данные 3036 пациентов с нормальным уровнем креатинина, среди наиболее значимых факторов риска КИН выделили возраст, женский пол, фракцию выброса левого желудочка менее 50%, анемию (Hb менее 11 мг/дл), гипотензию с уровнем систолического давления менее 100 мм рт. ст., инсулинзависимый сахарный диабет [18].

В последние годы разработаны различные алгоритмы определения риска КИН. Факторы риска, используемые для прогнозирования КИН, отличаются в разных шкалах. Наиболее известная шкала степени риска, предложенная R. Mehran et al., включает острую или застойную сердечную недостаточность,

артериальную гипотензию, возраст старше 75 лет, анемию, сахарный диабет, объем РКС, хроническую болезнь почек, определяемую уровнем сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², применение внутриаортального баллонного контрпульсатора во время ЧКВ [43]. Суммарное количество баллов риска определяет вероятность нарушения функции почек и потребности в заместительной почечной терапии. При низкой степени риска (суммарное количество баллов риска < 5) частота развития КИН составит 7,5%, а риск необходимости заместительной почечной терапии – 0,04%; при умеренном риске (6-10 баллов) – 14,0% и 0,12%, при высоком риске (11-16 баллов) – 26,1% и 1,09% соответственно. Суммарное количество баллов > 16 определяет группу пациентов очень высокого риска, у которых частота развития КИН составит 57,3%, а вероятность потребности в заместительной почечной терапии – 12,6%. Таким образом, перед проведением КАГ или ЧКВ целесообразно оценить возможный риск и пользу процедуры.

По алгоритму Bartolomew V.A. et al., среди факторов риска КИН необходимо обратить внимание на почечную недостаточность с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, использование внутриаортального баллонного контрпульсатора во время ЧКВ, проведение ЧКВ по срочным или экстренным показаниям, сахарный диабет, острую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, заболевания периферических сосудов и применение РКС в объеме, превышающем 260 мл [12]. Суммарное количество баллов определяет риск возникновения КИН – так, при оценке факторов риска в 1 балл КИН не наблюдается, у пациентов с 9 баллами и более риск КИН возрастает до 26%.

Все факторы риска могут быть разделены на модифицируемые (объем РКС, степень гидратации пациента, применение нефротоксичных препаратов, повторное применение РКС в течение 48 часов) и немодифицируемые (сахарный диабет, хроническая болезнь почек с почечной недостаточностью, артериальная гипотензия, возраст старше 75 лет, застойная сердечная недостаточность).

С целью профилактики КИН в первую очередь необходима максимальная коррекция модифицируемых факторов риска. Перед проведением ЧКВ рекомендуется коррекция гемодинамических нарушений, отмена всех нефротоксичных препаратов. Перед проведением интервенционных процедур следует рассмотреть вопрос о возможности временной отмены мочегонных препаратов [47,62]. Терапия ингибиторами АПФ может быть продолжена, но не рекомендуется ни начинать лечение последними, ни изменять дозу этих препаратов в течение первых двух суток после введения РКС [56]. При проведении ЧКВ рекомендуется отдать предпочтение низко – и/или изоос-

молярным РКС с применением их в минимально эффективной дозе [8,39,43,50]. У больных сахарным диабетом, принимающих метформин, следует решить вопрос о его отмене в связи с опасностью развития лактатацидоза при нарушении функции почек [29], так как 90% метформина элиминируется в течение 24 часов через почки. Почечная недостаточность (уровень креатинина > 140 мкмоль/л или СКФ < 70 мл/мин) может привести к задержке бигуанидов в тканях и к развитию лактатацидоза. По данным Thomsen H.S. et al., нет убедительных доказательств влияния РКС на развитие лактатацидоза, вызванного приемом метформина, у пациентов с уровнем креатинина < 130 мкмоль/л. Это осложнение практически всегда выявляется у пациентов со сниженной функцией почек до проведения рентгеноконтрастных процедур [69]. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, при нормальном уровне креатинина прием метформина следует прекратить с начала рентгеноконтрастного исследования и возобновить через 48 часов после процедуры в случае сохранения уровня креатинина в пределах нормальных значений, при сниженной функции почек прием метформина следует прекратить за 48 часов до процедуры. В экстренных случаях при сниженной функции почек или невозможности определения уровня креатинина следует рассмотреть альтернативные методы визуализации артерий коронарного русла. Во всех случаях рекомендованы мониторинг уровня сывороточного креатинина, лактата, рН крови, достаточная гидратация, использование только низко- и изоосмолярных РКС, контроль симптомов лактатацидоза, включающих тошноту, рвоту, снижение аппетита, эпигастральные боли, сонливость, тахипное, жажду, диарею и др. [69].

Наиболее простым и эффективным способом профилактики КИН считают гидратацию пациента перед и после ЧКВ. Во многих исследованиях изучались тип, количество, длительность и способ применения лекарственных препаратов для профилактики КИН [62,64,67,71]. В качестве превентивных лекарственных средств были предложены различные препараты: 0,9% и 0,45% растворы хлорида натрия, раствор бикарбоната натрия, раствор 5% декстрозы, раствор Рингера. По данным исследований, наиболее эффективным препаратом для предупреждения КИН оказался 0,9% раствор хлорида натрия [9,24,30]. Так, Mueller C. et al. при изучении частоты развития КИН у 1620 пациентов, подвергшихся ЧКВ, установили, что случаи КИН значительно реже встречались в группе пациентов, получавших 0,9% раствор хлорида натрия, по сравнению с группой пациентов, получавших 0,45% раствор хлорида натрия, составляя соответственно 0,7% и 2,0% [47]. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в этой области, на настоящий момент нет общепринятых

рекомендаций по применению 0,9% раствора хлорида натрия как средства профилактики КИН. Marc J. Schweiger et al. рекомендуют с целью профилактики КИН вводить суммарно парентерально, по крайней мере, 1000 мл физиологического раствора хлорида натрия, начиная как минимум за 3 часа до ЧКВ и продолжая, по меньшей мере, 6-8 часов после эндоваскулярного вмешательства. Рекомендуемая начальная скорость инфузии составляет 100-150 мл/час, в дальнейшем скорость инфузии определяет состояние пациента. Необходимо соблюдать должную осторожность у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и у пациентов с сердечной недостаточностью [56].

Mueller C. et al. рекомендуют проводить инфузию физиологического раствора хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/час, начиная с 8 часов утра в день процедуры и заканчивая 8 часами утра на следующий день [47].

Согласно данным Rudnik M.R. et al., для профилактики КИН следует проводить инфузию 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 100 мл/час в течение 4 часов до КАГ и в течение 24 часов после процедуры [54,70]. По другим рекомендациям, следует придерживаться следующего режима гидратации пациента: введение 0,9% раствора хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/ч в течение 6-12 часов до процедуры и 12-24 часов после процедуры [2]. Следует отметить, что по литературным данным рекомендации по длительности гидратации значительно варьируют [47,56].

Индивидуально следует рассмотреть вопрос о проведении гидратации у пациентов с застойной сердечной недостаточностью – в таких случаях проведение гидратации следует проводить под контролем параметров центральной гемодинамики и диуреза.

По данным многих исследований, наиболее эффективным путем введения физиологического раствора хлорида натрия для профилактики КИН – парентеральный [9,47,56]. Но в работе Dussol V. et al. среди 312 пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии гидратация, проводимая перорально, была столь же эффективной как и внутривенная гидратация, частота развития КИН составила 6,6% и 5,2% соответственно [23]. По рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов, при отсутствии противопоказаний к приему жидкости перорально следует рекомендовать потребление по меньшей мере 500 мл жидкости до КАГ и/или ЧКВ и 2400 мл жидкости в течение 24 часов после проведения рентгеноконтрастной процедуры [70].

Лишь в одном исследовании в качестве превентивной меры ухудшения функции почек раствор бикарбоната натрия оказался значительно эффективнее 0,9% раствора хлорида натрия. В исследование были включены пациенты с хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина \geq 97.2 мкмоль/л). Из 60 пациентов после гидратации рас-

твором бикарбоната натрия КИН возникла только у одного из них (1,7%). Из 59 пациентов после гидратации физиологическим раствором хлорида натрия КИН была выявлена у 8 пациентов (13,6%). У включенных пациентов высокого риска режим инфузии бикарбоната натрия составил 3 мл/кг/ч за час до процедуры и 1 мл/кг/час в течение 6 часов после процедуры [44].

N-ацетилцистеин, обладающий эффектами антиоксиданта и вазодилатора в связи со стимуляцией образования оксида азота, является доступным и безопасным препаратом, часто применяемым для профилактики КИН. В некоторых исследованиях антиоксидант N-ацетилцистеин показал себя эффективным, убедительно продемонстрировав значительное снижение частоты КИН при его применении [15,21,68]. В работе Terpel M. et al. **83 пациента с хронической почечной недостаточностью** (уровень креатинина – $2,4 \pm 1,3$ мг/дл), при проведении компьютерной томографии, при которой вводилось неионное низкоосмолярное РКС, были разделены на 2 группы: получившие N-ацетилцистеин 1200 мг в сутки и 0,45% раствор хлорида натрия до и после проведения рентгеноконтрастного исследования и получившие физиологический раствор хлорида натрия. Частота развития КИН в двух группах составила 2% и 21% соответственно [68]. В других исследованиях различий в частоте КИН в основной и контрольной группах не выявлено [17]. В работе Durham J.D. et al. различий в частоте КИН среди двух групп пациентов (уровень креатинина $> 1,7$ мг/дл), получивших 1200 мг N-ацетилцистеина и внутривенную гидратацию до и после введения РКС и получивших только внутривенную гидратацию, получено не было, частота развития КИН составила 26,3% и 22,0% соответственно [22]. В других работах получено подтверждение нефропротективных свойств N-ацетилцистеина лишь при использовании малых доз РКС. Так, Briguori C. et al. **наблюдали две группы пациентов со сниженной функцией почек** (уровень креатинина $1,5 \pm 0,4$ мг/дл), которым с превентивной целью до и после рентгеноконтрастных процедур вводился 0,45% раствор хлорида натрия внутривенно или N-ацетилцистеин в суточной дозе 1200 мг перорально. При использовании низких доз РКС (менее 140 мл) частота развития КИН была значительно ниже в группе больных, получивших N-ацетилцистеин и составила 8,5% и 0% соответственно, при использовании высоких доз контраста значимых различий в двух группах получено не было [17]. В настоящее время отсутствуют официальные рекомендации по режиму дозирования N-ацетилцистеина для предупреждения КИН. Общепринято назначать препарат перорально в дозе 1200 мг за день до процедуры и в день проведения КАГ или ЧКВ. По результатам других исследований, имеются данные о большей

эффективности двойной дозы N-ацетилцистеина (по 2400 мг за день до процедуры и в день проведения КАГ или эндоваскулярных вмешательств). При наблюдении за 224 пациентами высокого риска частота развития КИН в группе больных, суммарно получивших 2400 мг препарата, составила 11%, а у пациентов, получивших 4800 мг – 3,5% [16].

В качестве превентивной меры КИН в различных исследованиях рассматривался теofilлин. Huber W. et al., проанализировав данные двух групп пациентов с уровнем креатинина $114,3$ мкмоль/л и более, получивших для профилактики КИН 200 мг теofilлина внутривенно или физиологического раствора внутривенно за 30 минут до назначения 100 мл и более низкоосмолярного РКС, выявили более низкую частоту КИН в группе пациентов, получивших теofilлин (4% и 16% соответственно)[31]. Сравнивая эффективность N-ацетилцистеина и теofilлина в трех группах, получающих 200 мг теofilлина за 30 минут до применения РКС, 1200 мг N-ацетилцистеина в сутки за день до ЧКВ и в день процедуры и получающих и теofilлин, и N-ацетилцистеин, Huber W. et al. выявили 2%, 12% и 4% частоту развития КИН в трех группах соответственно [30].

По результатам проведенного в 2008 году метаанализа (включающем результаты 41 исследования с 1966 года по 2006 год), N-ацетилцистеин обладает более выраженным ренопротективным действием, чем гидратация, назначение теofilлина также может снизить риск КИН [32].

Проведено большое количество исследований, в которых в качестве меры предупреждения КИН были рассмотрены различные лекарственные препараты: дофамин [25], фенолдопам [65], предсердный натрийуретический пептид [35], блокаторы кальциевых каналов [34], простагландин E1 [59], антагонисты эндотелина [73], статины [33], аскорбиновая кислота [63], аминофиллин или теofilлин [10], α -токоферол. В связи с отсутствием эффективности препаратов или противоречивыми данными клинических исследований, в настоящее время применение их для профилактики КИН не рекомендуется.

Мочегонные препараты также рассматривались как средства профилактики КИН. Однако, по данным исследования Solomon R. et al., проведенного в 1994 году, было показано, что диуретики (петлевые и осмотические) не только не предотвращают развитие КИН, но и ухудшают функцию почек после проведения эндоваскулярных процедур [62]. Частота развития КИН была максимальной в группе пациентов, получивших фуросемид (40%), средней – в группе, получившей маннитол (28%) и минимальной – у пациентов, получивших 0,9% раствор хлорида натрия (11%).

Стратегия проведения гемодиализа после проведения рентгеноконтрастных процедур у больных

со сниженной функцией почек не снижает число осложнений, включая КИН [72,46]. Кроме того, вызывая гиповолемию, гемодиализ может усилить повреждение почки. В исследовании Vogt V. et al. изучалась профилактическая роль проведения гемодиализа у пациентов с нарушением функции почек (уровень креатинина более 200 мкмоль/л) немедленно после введения низкоосмолярного РКС. В группе пациентов, получивших гемодиализ и в группе пациентов, гемодиализ которым не проводился, значимых различий в уровнях креатинина выявлено не было [72].

В последнее время отмечено, что для пациентов с хронической почечной недостаточностью большое значение имеет проведение гемофильтрации с целью профилактики КИН [41]. Гемофильтрация – метод экстракорпорального очищения крови посредством ее фильтрации через искусственные высокопроницаемые мембраны, при этом поддерживается водный баланс пациента при помощи медленной ультрафильтрации и реинфузии потерянной жидкости, что не допускает гипоперфузии почек в отличие от гемодиализа. Так, сравнивая три группы пациентов с хронической болезнью почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), которым проводилась внутривенная гидратация физиологическим раствором хлорида натрия в дозе 1 мл/кг/час в течение 12 часов до и после введения РКС, или внутривенная гидратация в течение 12 часов до КАГ или ЧКА и гемофильтрация в течение 18-24 часов после процедуры, или гемофильтра-

ция в течение 6 часов до и 18-24 часов после введения РКС, было отмечено, что частота КИН в группах составила 40%, 26% и 3% соответственно, проведение гемодиализа потребовалось 30% пациентов первой, 10%- второй и 0%- третьей группы. Применение гемофильтрации с целью профилактики КИН также позволило снизить внутрибольничную смертность у пациентов с ХПН, подвергающихся рентгеноконтрастным исследованиям: внутрибольничная смертность составила 20%, 10% и 0% в трех группах [40].

Широкое распространение коронароангиографии и чрескожных коронарных вмешательств с целью диагностики и лечения ишемической болезни сердца требует более пристального внимания врачей к проблеме осложнений инвазивной процедуры, одним из которых является КИН, ассоциированная с повышением заболеваемости и смертности. Определение пациентов группы высокого риска, максимальная коррекция модифицируемых факторов риска позволит значительно снизить количество контрастиндуцированных осложнений. Разработка методик, предотвращающих развитие КИН, и сегодня остается одной из главных задач кардиологов и интервенционных хирургов. Несмотря на проведение большого количества посвященных этой проблеме клинических исследований, многие вопросы патогенеза, профилактики и лечения КИН до настоящего момента остаются не вполне ясными, что требует проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований в этой области.

Литература

1. Волгина Г.В. Контраст – индуцированная нефропатия. Эпидемиология, факторы, риска, патофизиология// Радиология – практика 2007; 6: 42- 53.
2. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики// Нефрология и диализ 2006; Т.8, №2; 176-183.
3. Зайцева Н.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. и др. Факторы риска развития и пути профилактики контрастиндуцированной нефропатии при проведении коронарной ангиографии у больных сахарным диабетом 2 типа//Сахарный диабет 2008; 2: 28 – 31.
4. Киселева О.А., Усенко А.Н., Сидорова Е.Е. и др. Деформационные свойства эритроцитов человека в присутствии рентгеноконтрастных средств// Экспериментальная и клиническая фармакология 2009;72: 33-35.
5. Шимановский Н.Л. Контрастные средства. 2009; 104-147.
6. Alamartine E., Phayphet M., Thibaudin d. et al. Contrast medium – induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations// Eur. J. Intern. Med. 2003; 14:426-431.
7. Alexopoulos E., Spargias K., Kyzopoulos S. et al. Contrast – induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving nonionic low – osmolar versus iso – osmolar contrast media // Am. J. Med. Sci. 2010; 339: 25-30.
8. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Engl. Med. 2003;348: 491-499.
9. Bader B.D., Berger E.D., Heede M.B., et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity?// Clin Nephrol 2004;62:1-7.
10. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: A systemic review and meta-analysis//Arch Intern Med 2005; 165: 1087-1093.
11. Baliga R., Ueda N., Walker P.D. et al. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. Am. J. Kidney Dis. 1997; 29: 465-477.
12. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkupati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification// Am. J. Cardiol. 2004; 93: 1515-1519.
13. Bartorelli A.B., Marenzi G. Contrast – induced nephropathy 2006; 3 – 13.
14. Bertrand M.E., Esplugas E., Piessens J. et al. Influence of a nonionic, isoosmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study// Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty VIP Trial Investigators// Circulation 2000; 101: 131-136.
15. Brick R., Krzossos S., Markowitz F., et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta – analysis// Lancet 2003;362:598-603.
16. Briguori C., Colombo A., Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity//European Heart J. 2004; 25: 206-211.
17. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P., et al. Acetylcysteine and contrast agent – associated nephrotoxicity// J.Am. Coll. Cardiol. 2002; 40:298-303.
18. Chong E., Poh K.K., Liang S. et al. Risk factors and clinical outcomes for contrast – induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with normal serum creatinine// Ann Acad Med Singapore. 2010; 39(5):374-380

19. Corot C., Chronos N., Sabattier V. In vitro comparison of the effects of contrast media on coagulation and platelet activation// Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 602-608.
20. Davidson C.J., Laskey W.K., Hermiller J.B. et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial// Circulation 2000; 101: 2172-2177.
21. Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcystein to prevent angiography-related renal tissue injury (the apart trial)// Am J Cardiol 2002;89:356-358.
22. Durham J.D., Caputo C., Dokko J.H., et al. A randomized controlled trial of N-Acetylcystein to prevent contrast nephropathy in cardiac radiography// Kidney Int 2002;62:2202-2207.
23. Dussol B., Morange S., Loundoun A. et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients//Nephrology Dialysis Transplantation. 2006; 21(8): 2120-2126.
24. Freeman R.V., O'Donnell M., Share D. et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose//Am J Cardiol 2002;90:1068-1073.
25. Gare M., Havis Y.S., Ben-Yehuda A. et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography// J Am Coll Cardiol 1999;34:1682-1688.
26. Grossman P.M., Gurm H.S., McNamara R. et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better// JACC Cardiovasc. Interv. 2009; 2: 636 -644.
27. Gupta R., Birnbaum Y., Yretsky B.F. The renal patient with coronary arteri disease. Current concepts and dilemmas//J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 1343-1353.
28. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V. et al. Nephrotoxicity of iso – osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta – analysis of randomized controlled trials// Radiology 2009; 250: 68-86.
29. Heupler F.A Jr. Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. Members of the Laboratory Performance Standards Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions// Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1998; 43:121-123.
30. Huber W., Eckel F., Hennig M., et al. Prophylaxis of contrast material induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcystein, theophylline, or both? A randomized study// Radiology 2006 239:793-804.
31. Huber W., Ilgmann K., Page M., et al. Effect of theophylline on contrast-material induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study// Radiology.2002.223:772-779.
32. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P. Meta – analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy// Ann Intern Med 2008 148:284-294.
33. Khanal S., Attallah N., Smith D.E. et al. Statin therapy reduces contrast induced nephropathy: An analysis of contemporary PCI// Am J Med 2005;118:843-849.
34. Khoury Z., Schlicht J.R., Como J. et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media// Pharmacotherapy 1995;15:59-65.
35. Kurnik B.R., Allgren R.L., Genter F.C. et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy//Am J Kidney Dis 1998;31: 674-680.
36. Lancelot E., Idee J.P., Laclede C. et al. Effects of two diametric iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs// Radiol. 2002; 37:368-375.
37. Lindsay J., Apple S., Pinnow E.E. et al. Percutaneous coronary interventions – associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine//Catheter Cardiovasc Interv 2003; 59:338-343.
38. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T. et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med 1990;89(5): 615-620.
39. Marenzi G., Assaneli 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 -177.
40. Marenzi G., Lauri G., Campodonico J. et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast – induced nephropathy in high – risk patients//Am J Med. 2006; 119(2): 155-162.

С остальными источниками литературы (41-75) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Abstract

Contrast-induced nephropathy (CIN) is an important problem in cardiology practice, due to the wide use of contrast-based diagnostic and therapeutic interventions in cardiac patients. Despite the high annual rates of coronary angiography and various coronary interventions, the problem of contrast-induced renal complications has not been adequately addressed and controlled. This literature review describes the link between CIN and increased risk of morbidity, mortality, and extended hospitalization. Based on the published data, the prevalence of CIN is assessed, and the major pathogenetic mechanisms of CIN are presented, with an emphasis on CIN risk factors. The methods for correction of modifiable risk factors are proposed, as an approach towards CIN prevention. In addition, modern strategies of CIN prevention and their effectiveness are analysed.

Key words: Contrast-induced nephropathy, cardiovascular disease, risk factors, prevention.

Поступила 26/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: Olgatur84@rambler.ru
Тел.: (495) 375-23-30

[Туренко О.И. (*контактное лицо) – аспирант кафедры, врач 2-го отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации, Лебедева А.Ю. – д.м.н., заведующая 2-м отделением неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации, Гордеев И.Г. – д.м.н., профессор кафедры, Волов Н.А. – к.м.н., доцент кафедры].