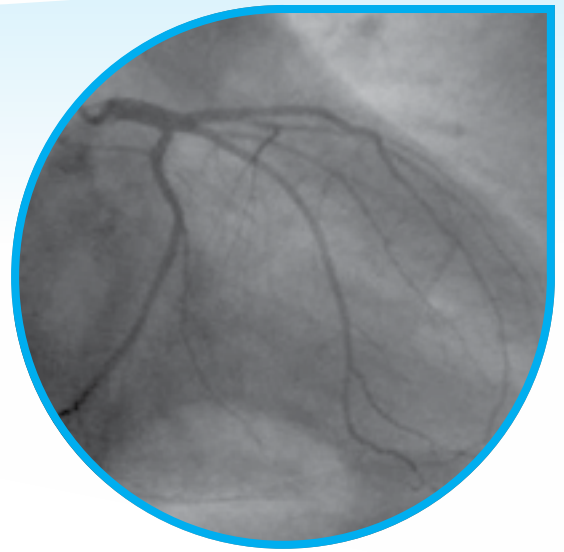


# Solutions in **CONTRAST IMAGING**



**Использование низкоосмолярных  
контрастных препаратов и другие пути  
снижения риска развития КИН при  
коронарной ангиографии и стентировании**

***Carolina D'Anna,<sup>1</sup> Federico Piscione<sup>2</sup>***

<sup>1</sup> Department of Clinical Medicine and Cardiovascular Sciences, Federico II University Hospital, Naples, Italy

<sup>2</sup> Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona University Hospital, Salerno, Italy

## ВВЕДЕНИЕ

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) характеризуется повышением уровня сывороточного креатинина (SCr) на  $\geq 0,5$  мг/дл и/или  $\geq 25\%$  спустя 3-4 дня после введения контрастного вещества.<sup>1</sup>

КИН является третьей ведущей причиной госпитализации с диагнозом острой почечной недостаточности и увеличивает внутригоспитальную и общую заболеваемость и смертность, продлевает пребывание пациента в стационаре и повышает стоимость лечения.<sup>2</sup>

На сегодня патофизиология КИН изучена недостаточно. Неблагоприятный эффект контрастного вещества связан с его почечным метаболизмом и физическо-химическими свойствами. Осмолярность и вязкость - два важных свойства, влияющие на диурез и определяющие цитотоксический эффект при выведении контрастного вещества почками. Кроме того, высокая осмолярность относительно плазмы крови может вызывать деформацию эритроцитов, системную вазодилатацию и интратенальную вазоконстрикцию. Цитотоксический эффект контрастных веществ непосредственно основан на стимулировании почечной вазоконстрикции (аденозин, эндотелин, и т.д.) и на последующем ишемическом повреждении клеток мозгового слоя почек, и опосредованно - путем образования активных форм кислорода.<sup>3</sup> Степень повреждения почечных канальцев напрямую зависит от продолжительности контакта клеток с контрастным веществом, именно поэтому крайне важно поддерживать у пациента высокие показатели скорости клубочковой фильтрации до, во время и после процедуры.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

За последнее десятилетие частота развития КИН в популяции в целом снизилась до 3%, однако она возросла до 50% и более у пациентов с множественными факторами риска.<sup>4</sup>

Снижение частоты встречаемости КИН обусловлено большим вниманием врачей, лучшей организацией профилактических мер и появлением современных менее токсичных контрастных препаратов.

В исследованиях последних лет активно изучалась роль факторов риска развития КИН, как связанных, так и не связанных с пациентом. Было показано, что сахарный диабет и особенно диабетическая нефропатия (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), являются наиболее важными независимыми прогностическими факторами риска КИН. К другим факторам риска относят: снижение ОЦК, гипотензию, низкий сердечный выброс и терминальную ХПН, т.к. при этих состояниях потенцируется вазоконстрикторный эффект контрастных веществ. В качестве отдельного фактора риска развития КИН выделяют анемию.<sup>5</sup> Очевидно, что риск развития КИН зависит от объема вводимого контрастного препарата и пути его введения - артериальное введение представляет больший риск в сравнении с внутривенным.<sup>6</sup>

Несколько исследований показали, что КИН, развившаяся после ангиографических процедур, может приводить к неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным последствиям.

В краткосрочной перспективе КИН приводит к повышению внутрибольничной и 30-дневной смертности,<sup>7,8</sup> и повышению частоты госпитализаций. Несколько исследований продемонстрировали, что подъем SCr на  $\geq 0,5$  мг/дл или  $\geq 25\%$  увеличивает срок госпитализации более чем на 4 дня.<sup>9,10</sup> Более того, КИН связана с плохим долгосрочным прогнозом, что было выявлено в исследованиях частоты тяжелых исходов (смерть, инсульт, инфаркт миокарда, терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа) в различные периоды времени после КИН. Полученные данные показали прямую зависимость между КИН и неблагоприятными клиническими исходами в течение последующих 1, 2 и 5 лет,<sup>11,12</sup> что также приводит к повышению затрат на медицинскую помощь.<sup>13</sup> Все эти данные подчеркивают необходимость снижения частоты КИН у пациентов с набором факторов риска при проведении коронарной ангиографии.

Мы представляем собственный опыт применения контрастных препаратов у пациентов с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) при коронарной ангиографии и ангиопластике в отделении эндоваскулярных методов лечения клиники Университета Федерико, Неаполь (Италия), в 2008 - 2011 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем институте в период исследования было выполнено около 10000 общих диагностических и лечебных эндоваскулярных вмешательств, из которых 5924 приходились на коронарную ангиографию и 3215 - на чрескожную коронарную ангиопластику (2543 одного сосуда и 672 нескольких сосудов).

Мы применяли неионный, низкоосмолярный контрастный препарат йомепрол 400 мг/мл (Йомерон® 400, Bracco Imaging, Italy), который вводился с помощью автоматического инжектора (ACIST CVi, ACIST Medical Systems, USA).

Средняя скорость введения составляла 4 мл/с и 3 мл/с для правой и левой коронарных артерий, соответственно (рис. 1).

Критерием КИН считали повышение SCr от первоначального уровня на  $\geq 0,5$  мг/дл или  $\geq 25\%$  в течение 3 дней после применения контрастного препарата при отсутствии других возможных причин.<sup>6</sup> Риск развития КИН при ангиографии оценивали по шкале Mehran.<sup>14</sup> После оценки функции почек пациентов распределяли в группы в соответствии с классификацией по стадиям хронической почечной недостаточности (Таблица 1).<sup>15</sup> Согласно международным рекомендациям именно СКФ является маркером почечной функции.<sup>15</sup>

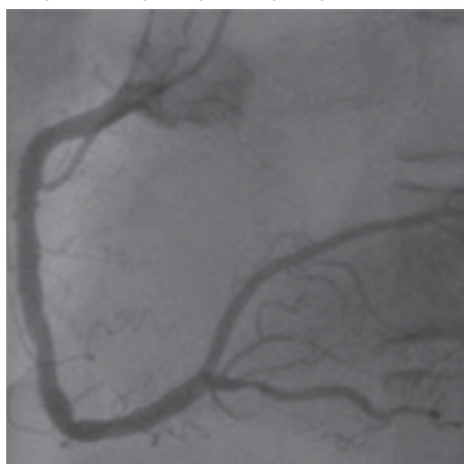
**Рисунок 1.** Чрескожная коронарная ангиография

А. Левая коронарная артерия



Скорость введения 4 мл/с,  
общий объем 8 мл.

В. Правая коронарная артерия



Скорость введения 3 мл/с,  
общий объем 6 мл.

Автоматически контролируемая инъекция позволяет вводить количество контрастного вещества, необходимое для визуализации коронарных артерий третьего порядка.

**Таблица 1.** Классификация стадий ХПН<sup>15</sup>

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин)
1	Поражение почек (протеинурия) с нормальной или повышенной СКФ	≥90
2	Поражение почек с умеренно сниженной СКФ	60-89
3	Поражение почек со значительным снижением СКФ	30-59
4	Поражение почек с выраженным снижением СКФ	15-29
5	Декомпенсация: терминальная стадия ХПН. Пациентам требуется гемодиализ или трансплантация почки	<15

В основе классификации - уровень СКФ. Представленные данные являются результатом расчетов в исследуемой популяции в соответствии с классификацией. У всех пациентов проводили измерение СКФ. К моменту проведения ангиографии 41,1% пациентов имели 1 стадию ХПН, 17,3% - 3 стадию, тогда как 2,5% и 2,7% пациентов - 4 и 5 стадии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 484 пациента (371 мужчина и 113 женщин), средний возраст 63±10,27 лет, 268 из них (55,3%) был установлен диагноз ОКС. Всем этим пациентам была выполнена чрескожная коронарная ангиография. Средний объем контрастного препарата составил 71,3±17 мл при коронарной ангиографии (283 [58,5%]), в тоже время проведение коронарной ангиопластики (41,8%) требовало использования большего объема препарата (189,37±85 мл) в случае ангиопластики одного сосуда, и 324,28±101 мл в случае ангиопластики нескольких сосудов). Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Около трети пациентов (32%) имели диагноз сахарный диабет, у 22,5% из которых отмечалось значительное снижение функции почек. ХПН наблюдалась у 109 (22,5%) пациентов: 84 пациента (17,3%) - 3 стадия, 12 (2,5%) - 4 стадия и 13 пациентов (12,7%) имели ХПН 5 стадии (Таблица 1). В нашем исследовании, развитие КИН приводило к увеличению длительности госпитализации (3,5±1 день vs 5,7±2 дня, соответственно; p<0,001).

Во время пребывания в стационаре только у 19 пациентов была зафиксирована КИН (3,9%), 6 из них (31,6%) была выполнена коронарная ангиография и 13 (68,4%) - чрескожное коронарное вмешательство (табл. 3).

Главный вопрос - является ли КИН причиной повышения смертности или маркером кардиоваскулярного риска? Полученные данные показывают, насколько существенно исходный уровень почечной функции влияет на исход у таких пациентов при коронарной ангиографии - предсуществующее нарушение функции почек способствует развитию КИН. Среди пациентов с КИН, у 50,2% отмечалась ХПН, из которых 16,6% - 5 стадии и 23% - 4 стадии.

**Таблица 2.** Клинические характеристики пациентов (n=484).

Признак	N (%)
Мужчины	371 (76,6)
Средний возраст	63,56 лет
>75 лет	67
Курение	
В настоящее время	194 (40)
Никогда	185 (38,2)
В прошлом	105 (21,7)
Сахарный диабет	155 (32)
Гипертензия	347 (71,7)
Дислипидемия	285 (58,9)
Предшествующее АКШ	48 (9,9)
Предшествующий ИМ	192 (39,7)
Анемия (Hb <12 мг/дл)	77 (15,9)
Застойная СН	40 (8,3)
Стабильная стенокардия	216 (44,6)
ОКС	268 (55,3)
СКФ <60 мл/мин	109 (22,5)

**Таблица 3.** Частота КИН в соответствии с исходной стадией ХПН.

Пациенты с КИН (n=19)	КИН, %
СТАДИЯ	
ХПН 1	3%
ХПН 2	1,7%
ХПН 3	5,9%
ХПН 4	16,6%
ХПН 5	23%

КИН зафиксирована у 19 из 484 пациентов, в большинстве случаев это пациенты с предсуществующим нарушением функции почек (23% и 16,6%).

АКШ - аортокоронарное шунтирование; ИМ - инфаркт миокарда; ОКС - острый коронарный синдром; СН - сердечная недостаточность; СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

## ПРОФИЛАКТИКА

В клинической практике мы приняли внутренние рекомендации для профилактики КИН. Основные профилактические стратегии, используемые в нашем институте, следующие:

- уменьшение объема вводимого контрастного препарата до минимально возможного;
- заместительная терапия у пациентов с тяжелой ХПН, проходящих диализ;
- внутривенная инфузия растворов для увеличения внутрисосудистого объема и улучшения диуреза;
- применение лекарственных средств, способствующих снижению нефротоксического эффекта контрастных препаратов (гидрокарбонат натрия).

Преимущества использования низкоосмолярных контрастных перпаратов (осмолярность от 500 до 700 мОсм/кг) по сравнению с высокоосмолярными заключаются в снижении риска развития КИН. Однако, у пациентов в группе высокого риска развития КИН вероятность ее возникновения не зависит от используемого контрастного препарата.<sup>16-21</sup>

Профилактику КИН у пациентов с ХПН проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов: гидратационная терапия 0,9% раствором хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/ч в течении 12 часов до и 14 часов после процедуры (0,5 мл/кг/ч, если фракция выброса у пациента <35% или имелась сердечная недостаточность 2 класса и выше).<sup>22</sup> Поскольку результаты использования N-ацетилцистеина неубедительны, а его профилактический эффект неоднозначный, мы не использовали N-ацетилцистеин для целей профилактики КИН.

Еще одним важным шагом на пути снижения риска КИН является предварительная отмена нефротоксических препаратов (НПВС) перед введением контрастного вещества.

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих метформин, необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- при СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, терапия метформинем не прерывается;
- у пациентов с СКФ в диапазоне 30 - 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> метформин отменяют за 48 ч до вмешательства, прием метформина возобновляют через 48 ч после введения контрастного препарата при отсутствии снижения функции почек;
- у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или с сопутствующим заболеванием, вызывающим снижение функции печени или гипоксию, метформин противопоказан, а использования контрастных препаратов следует избегать;
- при оказании экстренной помощи метформин отменяют с момента введения контрастного препарата и возобновляют прием через 48 ч после, если уровень сывороточного креатинина или СКФ останутся неизменными.

## ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что использование низкоосмолярных контрастных веществ является безопасным при проведении ангиографии, в том числе у тяжелых пациентов с диагнозом ОКС.

Сегодня врачи продолжают встречаться с КИН в силу того, что пациентам часто необходимы неотложные эндоваскулярные вмешательства, требующие использования контрастных препаратов, и именно поэтому КИН в ряде случаев наблюдается у пациентов с нормальной функцией почек.

Этот факт служит стимулом к изучению патофизиологии КИН и ее профилактике, особенно у пациентов с ХПН, чтобы избежать возможного дальнейшего ухудшения функции почек.

В этой связи одно из недавних исследований (Mythos) показало, что форсированный фуросемидом диурез вместе с достаточной гидратацией имеет положительные эффект с точки зрения предотвращения развития КИН. Поддержание внутрисосудистого объема (путем гидратации) с помощью таких систем как RenalGuard System™ (PLC Medical Systems, USA) является безопасным и снижает риск развития КИН при ангиографии.<sup>23</sup>

Разработка и использование внутренних рекомендаций и протоколов в лечебном учреждении обеспечивает наилучшую профилактику КИН.

## Литература

1. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006; (Suppl.):S11-5
2. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2871-7
3. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, et al. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology* 2009; 251:697-704
4. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 2008; 21:74-85
5. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67:706-13
6. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21:2527-41
7. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1095-100
8. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354:2773-82
9. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-9
10. Shema L, Ore L, Geron R, et al. Contrast-induced nephropathy among Israeli hospitalized patients: incidence, risk factors, length of stay and mortality. *Isr Med Assoc J* 2009; 11:460-4
11. Goldenberg I, Chonchol M, Guetta V. Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long-term mortality. *Am J Nephrol* 2009; 29:136-44
12. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008; 101:812-9
13. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007; 10:119-34
14. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-9
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266
16. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-8
17. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:924-30
18. Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P, et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J* 2009; 39:25-31
19. Laskey W, Aspelin P, Davidson C, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009; 158:822-8
20. Reed M, Meier P, Tamhane UU, et al. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:645-54
21. 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; 47:254-61
22. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, et al. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011; 97:445-6
23. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:90-7



© 2014 Sintesi InfoMedica Srl - Via Ripamonti, 89 - 20141 Milano  
Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301 - e-mail: info@sintesiinfomedica.it - www.sintesiinfomedica.it

Перевод на русский язык статьи "Use of low-osmolar contrast media and other strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing Cath Lab procedures", опубликованной в журнале Solutions in Contrast Imaging, том 3, номер 8 (2012)

Приложение к Solutions in Contrast Imaging, том 3, номер 8 (2012)  
Исполнительный редактор: Daniele Rizzi - Маркетинг: Marika Calò  
Reg. Milan Court n. 128 - March 3, 2003

Ответственность: Издатель не гарантирует соответствия информации о применявшихся в этом исследовании дозах. В каждом конкретном случае необходимо дополнительно проверить информацию о применявшихся дозах в литературных источниках. Опубликовано при поддержке Бракко. Бракко, тем не менее, не оказывало какого-либо влияния на содержание публикации. При использовании любого лекарственного средства или медицинского изделия необходимо каждый раз руководствоваться инструкцией по медицинскому применению или руководством пользователя.

Все права защищены. Ни одна из частей этого продукта не может быть переведена на другой язык или воспроизведена любым образом, в том числе электронным, фотографическим, механическим или иным другим без письменного согласия Sintesi InfoMedica Srl.

Передано в печать - ИЮНЬ 2014