

УДК 616.61-008.64

## КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ПРОФИЛАКТИКА

*Г.А. Сагынбаева, Р.Р. Калиев*

Рассмотрены различные методы профилактики с применением антиоксидантов, гидратационной терапии, интравенально вазодилаторов, а также внедрение в практику менее токсичных контрастных веществ. Отмечено, что контраст-индуцированное острое повреждение почек связано с увеличением продолжительности пребывания больного в стационаре, ростом осложнений, смертности и затрат на лечение.

*Ключевые слова:* контраст-индуцированное острое повреждение почек; контрастное вещество; ХБП.

---

## CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY: PREVENTION

*G.A. Sagynbaeva, R.R. Kaliev*

The article considers the different methods of prevention with antioxidants, holding hydration therapy, administration of vasodilators intravenally and implementation in practice of less toxic contrast agents. It is noticed that contrast-induced acute kidney injury associated with increased length of hospital stay, increasing complications, mortality and treatment costs.

*Keywords:* contrast-induced acute kidney injury; contrast agents; CKD.

**Актуальность.** В последнее десятилетие неуклонно возрастает частота использования разнообразных диагностических и лечебных процедур с применением рентген-контрастных средств (РКС), особенно в кардиохирургии и интервенционной кардиологии, что одновременно сопровождается увеличением числа диагностируемых случаев контраст-индуцированной нефропатии (КИН). В общей популяции частота такой нефропатии составляет около 2 %, а у пациентов высокого риска она возрастает в десятки раз [1].

Анализ последних крупных рандомизированных исследований показал, что после коронароангиографии (КАГ) частота КИН колеблется от 1 до 20 % с увеличением ее распространенности после проведения в экстренных случаях. По данным клиники Мауо, частота развития КИН среди 7586 пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), составила 3,3 % [2]. В то же время в относительно небольшом исследовании McCullough P. и соавт. [3], в котором были проанализированы данные 1826 пациентов, подвергавшихся ЧКВ, КИН была зарегистрирована в 14,5 % случаев, а гемодиализ в этих двух наблюдениях потребовался в 0,7 и 0,3 %, соответственно.

Нефропатия, обусловленная РКС, проявляется острым нарушением почечной функции, диагностическими критериями которого являются подъем уровня креатинина в сыворотке крови

(Scr) более чем на 25 % от исходного уровня, или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) в течение 48–72 часов и/или падение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за шесть часов после введения йодированного контрастного агента при отсутствии других причин [4].

Мета-анализы и крупные исследования показали, что, независимо от исходного уровня функции почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек (ОПП) имеет серьезные прогностические последствия, которые связаны с длительным пребыванием больного в стационаре, большим количеством осложнений и высокой летальностью [5]. Существенное увеличение смертности связано даже с относительно небольшим изменением функции почек после введения РКС. Тем самым утверждают, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является чувствительным маркером неблагоприятного исхода для пациентов группы риска и, возможно, преходящие эпизоды ишемии почек могут вызвать вторичные гемодинамические нарушения или изменения сосудов в других органах [6]. Таким образом, развитие ОПП вследствие КИН является фактором, ухудшающим общий прогноз и требующим своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и проведения превентивных мероприятий.

**Профилактика контраст-индуцированного острого повреждения почек.** Чтобы минимизи-

ровать и стратифицировать риск КИН, предложены несколько шкал. Так, Mehran R. и соавт. [7] создали достаточно простую шкалу оценки риска по 4-м классам для прогнозирования возникновения КИН и потребности в гемодиализе после КАГ с “весовыми” коэффициентами для каждого из групп факторов риска при КИН (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала риска развития контраст-индуцированной нефропатии после чрескожного коронарного вмешательства

Факторы риска	Индекс по шкале
Гипотензия	5
Применение ВАБК	5
Застойная сердечная недостаточность	5
Возраст более 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного вещества	1 на каждые 100 мл
Креатинин сыворотки крови более 1,5 мг/дл или СКФ (по MDRD) менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	4 2 при СКФ от 40 до 60 4 при СКФ от 20 до 40 6 при СКФ менее 20
	Все набранные индексы суммируются

Оценка риска по шкале

Суммарный индекс	Риск КИН	Риск гемодиализа
Низкий (≤ 5 баллов)	7,5 %	0,04 %
Средний (6–10 баллов)	14 %	0,12 %
Высокий (11–15 баллов)	26,1 %	1,09 %
Очень высокий (≥ 16 баллов)	57,3 %	12,6 %

Примечание. ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; СКФ (по MDRD) – скорость клубочковой фильтрации (по Modification of Diet in Renal Disease Study).

Пациенты, у которых развивается КИН, должны получать такую же терапию, как и любой пациент с ОПП – мониторинг и коррекцию электролитных нарушений, метаболического ацидоза и контроль баланса жидкости. Поэтому не существует специфического лечения КИН, а главной целью для клиницистов остаются профилактика и симптоматическое лечение.

Установлено, что гидратация пациента снижает риск развития КИН [8]. Обычно используется изотонический физиологический раствор (0,9%-ный р-р NaCl). Применение бикарбоната натрия (NaHCO<sub>2</sub> 1,4 % или NaHCO<sub>3</sub> от 154 до 166 мг-экв/л) также представляет интерес, так как

он уменьшает выработку свободных радикалов, снижает кислотность и проявления окислительного стресса на уровне собирательных трубочек [9]. Результаты исследований, сравнивающих физиологический раствор с бикарбонатом натрия (154 мг-экв/л в 5%-ной декстрозе), дали противоречивые результаты [10]. Однако недавний мета-анализ Kunadian V. и соавт. [9] показал преимущество использования бикарбоната натрия. Гидратация обычно выполняется с помощью катетеризации периферической артерии со скоростью инфузии 1 мл/кг/ч в течение 12 часов до и после КАГ исследования [11].

В противоположность вышеприведенным данным, Shavit L и соавт. [12] провели проспективное одноцентровое исследование 93 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III–IV стадии. В данной работе в 1-й группе – 42 больным, в целях профилактики острой КИН, проводилась внутривенная инфузия 0,9%-ного раствора хлорида натрия и прием N-ацетилцистеина (N-АЦЦ) внутрь, а во 2-й группе 51 больному была назначена внутривенная инфузия бикарбоната натрия 154 мг-экв/л. Результаты показали, что гидратация бикарбонатом натрия не более эффективна, чем гидратация хлоридом натрия и пероральным приемом N-АЦЦ для профилактики КИН.

Trivedi H.S. и соавт. [13] продемонстрировали большую эффективность парентеральной гидратации, в сравнении с пероральной, в отношении снижения частоты КИН. Однако их результаты не были подтверждены исследованиями Shiv K.A. и соавт. [14], где была обнаружена равная эффективность двух указанных методов гидратации.

В ряде ситуаций массивная гидратация является неприемлемой, например, при состояниях, связанных с задержкой жидкости, в частности при застойной сердечной недостаточности. В этой связи Gu G. и соавт. [15] отметили, что применение фуросемида в дополнение к гидратации изотоническим раствором не обеспечивает значительного профилактического эффекта после рентгеноконтрастного исследования (РКИ). Тем не менее, авторы рекомендуют использовать данную схему для снижения риска сердечной декомпенсации после солевой гидратации.

Помимо гидратационной профилактики, применение N-АЦЦ является вторым по популярности подходом в отношении снижения риска КИН. При этом исходят из предположений о том, что препарат оказывает вазодилататорный эффект на сосуды почек и обладает свойствами антиоксиданта. Lee H.C. и соавт. [16] рассмотрели воздействие на створчатые клетки почек человека трех различных контрастных веществ – ионного высокоосмолярного йокситалямата, неионного низкоосмолярного йопромида

и изоосмолярного, неионного йодиксанола. Все три контрастных индикатора через 24 часа привели к значительному снижению жизнеспособности клеток. В то же время отмечалось улучшение, когда они предварительно были обработаны N-АЦЦ. *Briguoti C.* и соавт. [17] оценили эффективность различных доз N-АЦЦ в профилактике КИН. Авторы провели проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 224 пациента с уровнем  $SCr \geq 1,5$  мг/дл и/или СКФ < 60 мл/мин. При этом было отмечено, что двойная доза перорального N-АЦЦ более эффективна, нежели стандартная дозировка препарата. *Xin K.* и соавт. [18] продемонстрировали действенность N-АЦЦ у больных с ХПН, но не при сахарном диабете. С другой стороны рядом авторов не было выявлено нефропротективного свойства N-АЦЦ в предотвращении КИН при воздействии РКС. Так, *Durham J.D.* и соавт. [19] оценивали эффективность N-АЦЦ для профилактики острой КИН у 79 пациентов с  $SCr > 1,7$  мг/дл, которым проводилось КАГ исследование. Все больные были разделены на три группы: 1-я группа – гидратация, 2-я группа – N-АЦЦ 1200 мг за один час до и вторая доза через три часа после ангиографии; 3-я группа – плацебо. Острая КИН выявлена у 24,0 % субъектов при гидратации, у 26,3 % больных в группе N-АЦЦ и 22,0 % в группе плацебо ( $P = NS$ ). Итак, к настоящему времени существует недостаточно доказательств о возможности N-АЦЦ для профилактики КИН, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований.

Применение статинов может быть одним из альтернативных способов предупреждения КИН. Так, в одной из работ [20] было показано, что прием 80 мг аторвастатина за 24 часа до введения контраста пациентам низкого и среднего риска снижал развитие КИН на 4,5 % (13,3 % в группе контроля), что связывают с плейотропным качеством препарата. В то же время в обзоре *Zhaug H.* и соавт. [21] сообщается, что терапия статинами продолжительностью более одной недели снижала риск развития КИН, в то время как более короткие курсы высокими дозами статинов такого влияния не показали. Однако эти результаты должны интерпретироваться с осторожностью в связи с неоднородностью статинов в схемах лечения (разные статины, дозы и продолжительность лечения). В противоположность вышеприведенным данным *Yang Y.* и соавт. [22] провели мета-анализ рандомизированных исследований для оценки нефропротективной действенности розувастатина при КИН. Мета-анализ показал, что терапия розувастатина перед РКИ может значительно снизить заболеваемость острой КИН, но, тем не менее, не предотвращает контраст-индуцированное ОПП у пациентов с ХБП.

Таким образом, вопрос остается спорным, необходимо дальнейшее изучение нефропротективного свойства статинов.

В ряде пилотных исследований [23] триметазидин – препарат, обладающий выраженными качествами антигипоксанта и обеспечивающий сохранение энергетических ресурсов (АТФ) в клетках, подвергшихся гипоксии, снижал частоту развития КИН у больных с уже существующей почечной дисфункцией. Однако малочисленность наблюдений в представленных исследованиях не позволяет уверенно судить о его возможности у данной категории пациентов.

Для профилактики КИН перспективным представляется применение некоторых других препаратов (теофиллин/аминофиллин, аскорбиновая кислота, илопрост), но для решения вопроса об их практическом применении необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [9, 24–26].

Эффективным методом удаления контрастных веществ из кровеносного русла является гемодиализ. В то же время рандомизированные исследования показали, что его превентивное применение не вызывает урежения частоты развития КИН, как при одновременном назначении с процедурой ЧКВ или в течение 60 минут после нее. *Frank H.* и соавт. [27] проводили пациентам одновременно гемодиализ и коронарографию. При этом на фоне гемодиализа существенно снизилась концентрация красящего препарата в сыворотке крови, однако риск развития КИН не изменялся через одну и восемь недель после процедуры.

У пациентов с повышенным риском развития контраст-индуцированного ОПП, комитет по оценке безопасности контрастных веществ рекомендует отменять нефротоксичные препараты, как минимум за сутки до их введения. К таковым, в частности, относятся НПВС, нефротоксичные антибиотики, химиотерапевтические препараты.

Таким образом, с увеличением РКИ проблема развития ОПП после применения контраста становится более актуальной и требует огромного внимания врачей к проблеме осложнений инвазивной процедуры. Разработка различных методов предупреждения КИН и сегодня остается одной из главных задач врачей и интервенционных хирургов, так как, несмотря на большое количество клинических исследований, посвященных этой проблеме, надежных способов ее предотвращения пока еще нет.

#### Литература

1. *Tepel M.* Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach // *Circulation*. 2006; 113 (14): 1799–1806.

2. *Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation*. 2002; 105: 2259–2264.
3. *McCullough P.A., Wolyn R., Roher L.L. et al.* Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality // *Am. J. Med.* 1997; 103: 368–375.
4. *Berns A.S.* Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36:730–740.
5. *Reddan D., Laville M., Garovic V.D.* Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence – based findings? // *J. Nephrol.* 2009; 22: 333–351.
6. *Solomon R. J., Mehran R., Natarajan M. K. et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? // *Clin. J. of the Am. Soc. of Nephrol* 2009; 4 (7): 1162–1169.
7. *Mehran R., Aymong E.D., 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: 1393–1399.
8. *Stacul F., Adam A., Becker C.R et al.* Strategies to reduce the risk of contrast – induced nephropathy // *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 59–77.
9. *Kunadian V., Zaman A., Spyridopoulos I. et al.* Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials // *Eur. J. Radiol.* 2011;79: 48–55.
10. *Brar S.S., Shen A.Y., Jorgensen M.B. et al.* Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial // *JAMA.* 2008; 300 (9): 1038–1046.
11. *Mueller C.* Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation // *Kidney Int. Supplement.* 2006; 100: 16–19.
12. *Shavit L., Korenfeld R., Lifschitz M. et al.* Sodium bicarbonate versus sodium chloride and oral N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in advanced chronic kidney disease // *J. of Intervent. Cardiol.* 2009; 22(6): 556–563.
13. *Trivedi H.S., Moore H., Nasr S. et al.* A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity // *Nephron Clin. Pract.* 2003; 93: 29–34.
14. *Shiv K.A., Sameh M., Achint P. et al.* Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast-induced nephropathy: an updated meta-analysis of randomised clinical data // *Open Heart* 2015 5; 2 (1): e000317.
15. *Gu G., Zhang Y., Lu R. et al.* Additional furosemide treatment beyond saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015 Jan. 15; 8 (1): 387–394.
16. *Lee H.C., Sheu S.H., Liu I.H. et al.* Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity // *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 56–62.
17. *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.
18. *Xin K., Da-Yong H., Chang B.Li. et al.* N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ren. Fail.* 2015. Nov; 37 (10): 297–303.
19. *Durham J. D., Caputo C., Dokko J. et al.* A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography // *Kidney Int.* 2002; 62 (6): 2202–2207.
20. *Quintavalle C., Fiore D., De M.F. et al.* Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury // *Circulation.* 2012; 126 (25): 3008–3016.
21. *Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. et al.* Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2013. Apr. 2; 158 (7):526–534.
22. *Yang Y., Wu Y.X., Hu Y.Z.* Rosuvastatin treatment for preventing contrast-induced acute kidney injury after cardiac catheterization: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (30):1226.
23. *Onbasili AO., Yenicirigli Y., Agaoglu P. et al.* Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures // *Heart.* 2007. Jun; 93 (6): 698–702; *Liu W., Ming Q., Shen J. et al.* Trimetazidine Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Coronary Angiography // *Am. J. Med. Sci.* 2015; 50 (5): 398–402.
24. *Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B. et al.* Failure of ascorbic acid to prevent contrast-induced nephropathy in patient with dysfunction // *Clin. Nephrol.* 2007; 68: 279–286.
25. *Ix J.H., McCullough C.E., Chertow G.M.* Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2747–2753.
26. *Spargias K., Adreanides E., Demerouti E. et al.* Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography intervention // *Circulation.* 2009; 120: 1793–1799.
27. *Frank H., Werner D., Lorusso V. et al.* Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radio contrast-induced nephropathy in chronic renal failure // *Clin. Nephrol.* 2003; 60: 176–182.