

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕФРОПАТИИ (ФАРМАКОЛОГИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ)

© В.А. Раптанова¹, А.А. Сперанская¹, С.Н. Прошин²

¹НГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: vladislavraptanova@yandex.ru — Владислава Андреевна Раптанова

Статья принята к печати 01.02.2016

Резюме. В течение последних 30 лет значительно увеличилось применение рентгеноконтрастных средств (РКС) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется около 60 миллионов доз РКС, но, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Контраст-индуцированная нефропатия является серьезной причиной острого поражения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике. До настоящего времени остаются противоречия в понимании многих аспектов КИН. Контраст-индуцированная нефропатия — острая почечная недостаточность (ОПН), возникающая в течение 48–72 ч после внутривенного введения контрастного вещества. При отсутствии других возможных причин контраст-индуцированная нефропатия проявляется в увеличении креатинина крови на 44 ммоль/л (на 0,5 мг/дл) и более или же подъеме уровня креатинина более чем на 25 % по сравнению с исходным уровнем. ОПН — внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации, или объема мочи, или того и другого вместе. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 месяца, может рассматриваться как острая. Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 суток. Критерием устойчивости дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более. *Цель исследования.* Рассмотреть различные подходы к проблеме патогенеза, факторам риска и достижениям в профилактике контраст-индуцированных нефропатий.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства; острая почечная недостаточность; токсичность рентгеноконтрастных средств.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY (PHARMACOLOGY OF X-RAY CONTRAST AGENTS)

© V.A. Raptanova¹, A.A. Speranskaya¹, S.N. Proshin²

¹First St. Petersburg State Medical University;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: vladislavraptanova@yandex.ru — Vladislava A. Raptanova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 97–105

Accepted: 01.02.2016

Abstract. In the last 30 years the use of X-ray contrast media (RCM) has increased significantly during urography, angiography, computed tomography, and operating procedures. Every year the world uses about 60 million doses of PKM, but, despite the use of newer and less nephrotoxic drugs, the risk of contrast-induced nephropathy (CIN) is still significant, especially among patients with prior renal impairment. Contrast induced nephropathy is a major cause of acute renal injury and is a huge problema in clinical practice. So far, contradictions remain in the understanding of many aspects of CIN. Contrast-induced nephropathy is acute renal failure (ARF) occurs within 48–72 hours after intravenous administration of contrast substances. Toxicity PKC determined their molecular structure and its ability to dissociate in aqueous solution into ions which consist of salts which dissociate into cations and anions. The contrast-induced nephropathy is manifested in the increase of serum creatinine of 44 mmol/L (0.5 mg / dl) or more and the same rise in serum creatinine of more than 25 % compared to baseline in the absence of other possible causes. ARF is a sudden and sustained reduction in glomerular filtration rate and urine volume, or both together. Thus renal dysfunction existing even more than 1 month can be regarded as acute renal dys-

function. Usually the development of acute renal failure occurs within 1–7 days. The criteria of sustainability is a dysfunction of its registration within 24 hours or more. *The aim:* to consider different approaches to the pathogenesis, risk factors and achievements in the prevention of contrast-induced nephropathy.

Keywords: X-ray contrast agents; acute renal insufficiency; toxicity of X-ray contrast agents.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних 30 лет значительно увеличилось применение рентгеноконтрастных средств (РКС) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется около 60 миллионов доз РКС, но, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Контраст-индуцированная нефропатия является серьезной причиной острого поражения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике. До настоящего времени остаются противоречия в понимании многих аспектов КИН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассмотреть различные подходы к проблеме патогенеза, факторы риска и достижения в профилактике контраст-индуцированных нефропатий.

ЧТО ТАКОЕ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ?

Контраст-индуцированная нефропатия — ОПН, возникающая в течение 48–72 ч после внутривенного введения контрастного вещества. При отсутствии других возможных причин КИН проявляется в увеличении креатинина крови на 44 ммоль/л (на 0,5 мг/дл) и более или же подъеме уровня креатинина более чем на 25% по сравнению с исходным уровнем. ОПН — внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации, или объема мочи, или того и другого вместе. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 месяца, может рассматриваться как острая. Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 суток. Критерием устойчивости дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность КИН в популяции составляет 2–8%. Вероятность возникновения данного явления может увеличиваться до 50% среди пациентов, имеющих изначальную почечную патологию или подвергающихся воздействию нескольких факторов риска. Вероятность развития КИН зависит не только от соматического статуса пациента, но и от вида ис-

следования, типа и объема вводимого контрастного вещества. Было установлено, что у пациентов с нормальной функцией почек КИН развивалась редко — в диапазоне от 0 до 5% случаев. При анализе результатов исследования более 16 000 пациентов (КТ головы и внутренних органов, кардиальная и периферическая ангиография) выявили КИН у 1% пациентов ($n=174$). В другом большом эпидемиологическом исследовании КИН диагностирована в среднем у 14,5% пациентов, но ее частота отличалась значительной вариабельностью — от 0 до 90% в зависимости от наличия факторов риска, особенно предшествующего нарушения функции почек, сахарного диабета, класса и объема РКС [6]. Так, если у пациентов с сахарным диабетом (СД) при незначительном снижении функции почек частота нефропатии составляла 9–40%, то при ее значительном нарушении она возрастает до 50–90%.

Внутригоспитальная летальность при ОПН среди больных, подвергшихся коронарной ангиографии, составляет 35,7%, а двухлетняя выживаемость этих больных — 18,8%. Увеличение риска смерти, однако, было обусловлено как предшествующими непочечными заболеваниями, так и ассоциацией с такими состояниями, как сепсис, кровотечение, кома или респираторная недостаточность.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизмы, лежащие в основе развития ОПН, связанной с применением РКС, до конца не изучены, но, вероятнее всего, они включают в себя несколько патогенетических звеньев.

Выделяют пять наиболее важных патогенетических механизмов, провоцирующих развитие нефропатии [9].

1. Прямое токсическое действие контрастного вещества на эпителий клеток канальцев. Так как контрастное вещество свободно фильтруется и не реабсорбируется, то оно увеличивает осмолярность в канальцах.
2. Контраст-индуцированное изменение почечной микрососудистой гемодинамики. Исследования, изучавшие изменения кровотока в почечных артериях, подвергшихся воздействию контрастным веществом, показали первоначальное увеличение кровотока (повышение активности почечных вазоконстрикторов — вазопрессин, ангиотензин II, эндотелин, аденозин) с последующим устойчивым снижением.

3. Токсичное действие активных форм кислорода, высвобождающихся при реперфузии, также способствует почечному повреждению.
4. Токсичность вследствие воспалительного процесса. Как и в других тканях, почечные паренхиматозные повреждения могут усугубляться контрастопосредованной активацией каскада комплемента и выбросом воспалительных цитокинов.
5. Активация механизма тубулогломерулярной обратной связи: за счет повышения гидростатического давления в почечных канальцах возникает спазм сосудов клубочкового вещества почек, что приводит к снижению почечной фильтрации и повышению сосудистого сопротивления [10].

Предполагают, что КИН возникает в результате синергической комбинации прямого токсического эффекта РКС на канальцевые эпителиальные клетки, нарушения почечной гемодинамики с медулярной ишемией и преренальных факторов риска. Внутрпочечные механизмы возникновения КИН включают: 1) увеличение давления внутри канальцев вследствие осмотического диуреза; 2) повышение вязкости мочи; 3) прямой токсический эффект на эпителиальные клетки канальцев; 4) тубулярную обструкцию; 5) повышение активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессин, АТ II, допамин-1, эндотелин, аденозин); 6) уменьшение вазодилатации, опосредованной локальными простагландинами и оксидом азота; 7) повышенное потребление кислорода; 8) ишемию мозгового вещества почки.

В клинических исследованиях было показано, что осмолярность РКС играет важную роль в развитии нефропатии. Контрастные средства свободно фильтруются в почечных клубочках и не реабсорбируются канальцами, в связи с чем их концентрация в моче в 50–100 раз превышает концентрацию в плазме крови. В экспериментальных исследованиях показано, что гиперосмолярные РКС вызывают изменения почечной гемодинамики и имеют прямые токсические эффекты на почечные эпителиальные клетки. Точно так же неконтрастные гиперосмолярные растворы (например, маннитол) могут вызывать вазоконстрикцию, в результате которой снижаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), хотя и в меньшей степени, чем при применении РКС [6].

Основным гемодинамическим эффектом, вызываемым РКС, является вазоконстрикция со снижением почечного кровотока и СКФ. Этим сдвигам сопутствует ряд других неспецифических механизмов — активация механизма канальцево-клубочковой обратной связи, обусловленного осмотическим диурезом, стимуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС), повышение гидростатического давления в ка-

нальцах, вызывающего компрессию интраренальной микроциркуляции. Пролонгированная вазоконстрикция афферентных артериол со снижением фильтрационного давления в клубочках неизбежно сопровождается последующей ишемией мозгового вещества.

Было установлено, что РКС, даже изоосмолярные, несмотря на умеренный диурез и натрийурез, также вызывают большую вакуолизацию клеток проксимальных канальцев и способствуют агрегации эритроцитов по сравнению с другими классами контрастов. Отсюда был сделан вывод о том, что не только осмолярность контрастной среды, но и увеличенная вязкость изоосмолярных средств и агрегация эритроцитов, индуцируемые РКС, являются критическими детерминантами степени клеточного повреждения. В то же время между степенью вакуолизации канальцевых клеток и снижением функции почек корреляция не выявлена [7].

Определенную роль в патогенезе ОПН отводят способности РКС оказывать прямое цитотоксическое действие, доказанное на уровне клеток эпителия канальцев (вакуолизация эпителиальных клеток проксимальных канальцев, некроз клеток и интерстициальное воспаление) и независимое от гипоксии. Структурные повреждения клеточной поверхности обусловлены, главным образом, дисрегуляцией и повреждением актинового цитоскелета, потерей клеточной полярности.

Кроме того, активный транспорт контрастного препарата увеличивает метаболическую активность с повышением расхода энергии эпителием канальцев вследствие осмотической нагрузки, вызывая кислородное истощение, что, в свою очередь, приводит к усилению почечных гемодинамических эффектов.

Ишемическое повреждение структуры и функции поверхностной мембраны эпителия проксимальных канальцев — основной механизм острой дисфункции клеток и органа. При повреждении плазматических мембран канальцевых клеток увеличивается их проницаемость для кальция, изменяется его внутриклеточная концентрация, что приводит к усилению констриктивных стимулов на сосуды почек.

Но прежде всего нефротоксичность контрастного вещества определяется его осмолярностью. По химическим и фармакологическим свойствам рентгеноконтрастные препараты можно разделить на высокоосмолярные, низкоосмолярные и изоосмолярные; ионные и неионные, а также на мономеры и димеры (табл. 1).

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что использование высокоосмолярных контрастных препаратов увеличивает риск осложнений больше, чем применение гипо- или изоосмолярных препаратов, особенно среди

Таблица 1

Сравнительная характеристика часто используемых контрастных препаратов

Торговое название	МНН*	Осмолярность, мОсм/кг H ₂ O	Вязкость	Содержание йода, мг/мл	Содержание натрия, мэкв/л
Хайлак-76	Натрий-меглумин	2,160	13,3	9,0	370
Урографин	Натрия амидотризоат	1,940	10,0	8,4	370
Опитрей	Йоверсол	702	9,9	5,8	320
Гексабрикс	Йоксогловая кислота	600	15,7	7,5	320
Омнипак	Йогексол	844	20,4	10,4	350
Визипак	Йодиксанол	290	26	11,8	320

* — МНН (международное непатентованное название)

пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. В настоящее время наиболее безопасным контрастным веществом считают изоосмолярный неионный димер йодиксанол (визипак).

Применение в качестве альтернативы гадолиний-содержащих контрастных веществ, используемых при МРТ, в рентгенологических исследованиях нецелесообразно, поскольку они обладают большим нефротоксическим действием, чем йодосодержащие контрастные препараты в эквивалентных дозах.

ТОКСИКОЛОГИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Токсичность РКС определяется строением их молекулы и ее способностью диссоциироваться в водном растворе на ионы [2]. До недавнего времени использовались только ионные или диссоциирующие рентгеноконтрастные средства (натрия амидотризоат (урографин, верографин и др.), которые состоят из солей, диссоциирующих на катионы и анионы. Они характеризуются высокой осмолярностью (в 5 раз выше, чем у плазмы крови), поэтому также называются высокоосмолярными контрастными средствами и могут вызывать местный ионный дисбаланс. При их использовании нередко развиваются побочные эффекты, вплоть до самых тяжелых. Более безопасными являются неионные или недиссоциирующие, низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства (йогексол (омнипак), йопромид (ультравист), йодиксанол (визипак)). Они не диссоциируют на ионы, характеризуются более высоким соотношением количества атомов йода к количеству частиц препарата в единице объема раствора (то есть хорошее контрастирование обеспечивается при меньшем осмотическом давлении), атомы йода защищены гидроксильными группами, что уменьшает хемотоксичность. В то же время стоимость низкоосмолярных рентгеноконтрастных средств в несколько раз выше высокоосмолярных. Кроме того, рентгеноконтрастные средства делятся по своему строению

на мономерные и димерные в зависимости от числа бензольных колец со встроенными атомами йода [3]. При использовании димерных препаратов, содержащих в одной молекуле шесть вместо трех атомов йода, требуется введение меньшей дозы препарата, за счет чего уменьшается осмоотоксичность. По механизму развития побочные эффекты делят на:

- *анафилактикоидные, или непредсказуемые* (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница, бронхоспазм, гипотензия);
- *прямые токсические* (нефротоксичность, нейротоксичность, кардиотоксичность и др.);
- *местные* (флебит, некроз мягких тканей в месте инъекции).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ

При развитии синдрома ОПН вследствие применения контраста прежде всего необходимо исключить альтернативные причины его возникновения — синдром атероземболии, который может развиваться после ангиографии, ишемическую нефропатию, нефротоксические эффекты, не связанные с введением контраста, и др.

После введения РКС возможно кратковременное повышение уровня креатинина через 24 ч, однако это еще не означает развития КИН. При развитии последней уровень креатинина сыворотки возрастает на 0,5 мг/дл и более. В большинстве наблюдений КИН манифестирует как неолурическое и бессимптомное транзиторное острое снижение функции почек. Максимальный пик концентрации креатинина в сыворотке отмечается на 3–5-е сутки и к исходному уровню обычно возвращается в течение 10–14 дней, но может сохраняться до 3 недель.

В некоторых случаях возникает олигурическая ОПН и может потребоваться гемодиализ. Пик концентрации креатинина в сыворотке при олигурической ОПН обычно сохраняется на протяжении 5–10 дней и возвращается к базовому уровню через 14–21 день.

Летальность в этой группе пациентов существенно выше, чем при неолигурической ОПН. Необходимо подчеркнуть, что степень повышения уровня креатинина в сыворотке имеет прогностическое значение как для краткосрочного, так и долговременного прогноза неблагоприятных исходов.

Изменения в анализах мочи при КИН неспецифичны. В ряде наблюдений отмечаются: помутнение мочи, грязно-коричневый ее цвет, минимальная протеинурия при отсутствии гематурии, гранулярные цилиндры, эпителиальные клетки почечных канальцев, аморфный осадок, кристаллы уратов и оксалатов. У большинства пациентов экскретируемая фракция натрия составляет менее 1 %.

RIFLE-КРИТЕРИИ

Система таких критериев, предложенная экспертами ADQI, получила аббревиатуру RIFLE (rifle — винтовка, *англ.*):

Risk (риск),

Injury (повреждение),

Failure (недостаточность),

Loss (утрата функции почек),

ESRD (end stage renal disease — конечная стадия болезни почек; терминальная почечная недостаточность — ТПН — по отечественной терминологии) (табл. 2).

Представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виченце (Италия) была предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП — acute kidney injury — AKI) [11]. Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г. и коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (табл. 3).

Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом [4, 5].

С радиоконтрастными препаратами: их осмолярность, большой объем, путь введения, повторное применение через 72 часа и осложнения при предыдущем применении.

Непосредственно с пациентом: 1) предшествующая почечная недостаточность; 2) сахарный диабет с почечной недостаточностью; 3) уменьшение эффективного внутрисосудистого объема (сердечная недостаточность III и IV класс NYHA), инфаркт миокарда, цирроз печени, нефротический синдром, диуретики (особенно фуросемид), абдоминальные потери жидкости, дегидратация; 4) длительная гипотензия (сопутствующее применение диуретика и ингибиторов АПФ); 5) метаболические наруше-

Таблица 2

RIFLE-классификация

Класс	СКФ-критерии	Критерии диуреза	Специфичность / чувствительность
R (риск)	Нарастание Scr* 1,5 или снижение СКФ более чем на 25 %	<0,5 мл/кг/ч 6 ч	Высокая чувствительность
I (повреждение)	Нарастание Scr 2 или снижение СКФ более чем на 50 %	<0,5 мл/кг/ч 12 ч	
F (недостаточность)	Нарастание Scr 3 или снижение СКФ более чем на 75 % или Scr > 4** мг/дл (> 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием >0,5 мг/дл (> 44 мкмоль/л)	<0,3 мл/кг/ч 24 ч или анурия 12 ч	Высокая специфичность
L (утрата функции почек)	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель		
E (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 месяцев		

* — Scr (креатинин в сыворотке крови); ** — коэффициент пересчета их мг/дл в ммоль/л = 88,3

Таблица 3

Стадии острого повреждения почек по AKI

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
1-я	Нарастание Scr, больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200 % (в 1,5–2 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
2-я	Нарастание Scr более чем на 200 %, но менее чем на 300 % (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3-я	Нарастание Scr более чем на 300 % (более чем в 3 раза) от базального или Scr, равный или больше 354 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

* — Scr (креатинин в сыворотке крови)

ния (сахарный диабет, гиперурикемия, гиперкальциемия, гиперхолестеринемия); 6) множественная миелома; 7) нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды); 8) пожилой возраст; 9) артериальная гипертензия; 10) анемия; 11) протеинурия; 12) сепсис; 13) атопическая аллергия.

Стандартным критическим уровнем нормальной функции почек долгое время считались концентрация креатинина в сыворотке крови 1,5 мг/дл (132, 8 мкмоль/л) или уровень расчетной СКФ 60 мл/мин [8]. Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR, EOUP) рекомендует несколько иные показатели: креатинин в сыворотке крови — более 120 мкмоль/л, СКФ — менее 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. CI-AKI Consensus Working Panel пришла к согласию о том, что риск КИ-ОПП становится клинически значимым при креатинине в сыворотке крови мужчин ≥ 115 мкмоль/л и $\geq 88,4$ мкмоль/л у женщин [9].

ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Среди факторов риска, связанных с рентгеноконтрастными препаратами, можно выделить следующие: 1) тип контрастного препарата (его осмолярность) и 2) технология применения — объем (доза), способ введения, повторное использование препарата в течение короткого промежутка вре-

мени, наличие осложнений при предыдущем применении.

Контрастное средство не реабсорбируется в почечных канальцах. Период полувыведения при его внутрисосудистом применении у пациентов с нормальной функцией почек составляет около 2 ч и в течение 4 ч экскретируется 75 %, а в течение 24 ч — 98 % назначенной дозы. Приблизительно через 150 минут концентрация РКС стремительно снижается у пациентов с нормальной почечной функцией, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек эта фаза отсрочена.

Рентгеноконтрастные средства классифицируют на ионные и неионные, мономеры и димеры (табл. 4).

Контрастные средства первой генерации или ионные высокоосмолярные (осмолярность >2000 мосм/кг H₂O), например, диатризоат, имеют самый высокий процент различных побочных реакций (10–12 % у больных с неотягощенным анамнезом и до 50 % у пациентов группы риска).

Контрастные средства второй генерации или неионные низкоосмолярные с высокой вязкостью (осмолярность 600–1000 мосм/кг H₂O), например, йогексол и йопромид, обладают меньшим количеством побочных реакций, меньшей острой токсичностью и широко используются в клинической практике. Различные побочные реакции отмечены у 1–3 % больных с неотягощенным анамнезом и у 16 % пациентов группы риска.

Таблица 4

Типы контрастных препаратов

Тип рентгеноконтрастного средства		Международное название	Торговое название
Ионные	Мономеры (высокоосмолярные)	Амидотризоат	Урографин
			Гипак
			Тразограф
			Триомбраст
		Метризоат	Изопак
		Йоталамат	Конрей, вазорей
		Йодамид	Йодамид
		Йокситаламат	Телебрикс
	Диатризоат	Йоталамат	
Димеры (низкоосмолярные)	Йоксаглат	Гексабрикс	
Неионные	Мономеры (низкоосмолярные)	Йопромид	Ультравист
		Йогексол	Омнипак
		Йопамидол	Йопамиро
		Йобитридол	Ксенетикс
		Лопамиро	Лопамиро
		Йоверсол	Оптирей
		Йоксилая	Оксилан
	Йомепрол	Йомерон	
Димеры (изоосмолярные)	Йодиксанол	Визипак	

По данным большого рандомизированного исследования, включавшего 1196 пациентов, различий в нефротоксичности между высоко- и низкоосмолярными РКС при сохранной функции почек (с сахарным диабетом и без него) не было установлено. Однако у пациентов при наличии одного или двух факторов риска применение низкоосмолярных мономерных РКС снижало риск КИН в 3,3 раза. Метаанализ 31 контролируемого рандомизированного исследования, включавшего 5146 пациентов, подтвердил, что низкоосмолярные РКС менее нефротоксичны, чем высокоосмолярные, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, особенно при диабетической нефропатии.

Контрастные средства третьей генерации или изоосмолярные неионные (осмолярность 290 мосм/кг — изоосмолярное крови при всех концентрациях) являются самым современным классом радиоcontrastных препаратов (йодиксанол — визипак). Визипак вызывает меньший осмотический диурез, натриурез и, соответственно, меньшее снижение эффективного внутрисосудистого объема. При его применении не снижается уровень АД, не возникают нарушения ритма сердца и редко встречаются аллергические реакции [10].

Риск возникновения нефротоксичности, связанный с введением йодиксанола, изучался у пациентов с различной степенью риска нефропатии. При сравнении йодиксанола с низкоосмолярными РКС у лиц с нормальной функцией почек отсутствовали различия в частоте нефропатии. В многоцентровом исследовании NERHRIC было установлено, что у пациентов из группы риска (с почечной недостаточностью в сочетании с СД и без СД) при введении йодиксанола вероятность развития нефропатии была в 11 раз ниже, а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений — на 45% меньше без дополнительных профилактических мер по сравнению с низкоосмолярным РКС. Это исследование продемонстрировало, что йодиксанол обладает более предпочтительным профилем безопасности у пациентов из группы риска.

ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ

К факторам, увеличивающим риск поражения почек РКС, относят: предшествующее нарушение функции почек, диабетическую нефропатию с почечной недостаточностью, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, конкурентное применение нефротоксических лекарств, пожилой возраст и ряд других [8].

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КонтРАСТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕФРОПАТИЙ

Вопреки значительному количеству исследований сохраняются противоречия и расхождения во мнениях в отношении факторов риска КИН, использования контрастных веществ и нефротоксических эффектов рентгеноконтрастных средств на почки. Пытаясь документировать текущее понимание КИН и разработать стратегии для предупреждения этого состояния, ЕОУР организовало Комитет по безопасному применению контрастных веществ, чтобы сосредоточить внимание на эффектах влияния контрастных веществ на функцию почек [4]. Основываясь на результатах опросника, посланного членам ЕОУР и экспертам в этой области, были идентифицированы предрасполагающие и связанные с процедурой факторы риска и опубликованы простые рекомендации по использованию контрастных веществ, которые можно найти в сети Internet на сайте ЕОУР (www.esur.org).

ДОЗА КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

Большие объемы контрастных веществ ассоциируются с ростом распространенности КИН. Эксперты в данной области считают, что следует использовать меньшие объемы необходимых для визуализации контрастных веществ, так как риск возникновения КИН увеличивается с увеличением доз контрастных веществ, в частности, как было показано в исследовании RECOVER, при объеме контрастных веществ ≥ 140 мл возрастает риск развития КИН [5]. Было подтверждено, что объем контрастного вещества является независимым фактором риска КИН. На сегодня нет единого мнения по поводу оптимальной минимальной дозы КВ [4].

При внутриаrтериальном введении КВ были предложены расчеты возможных лимитов исходя из того, что доза КВ в граммах йода должна быть равна в цифровом выражении СКФ (мл/мин). Например, у пациента с СКФ 60 мл/мин расчетная доза КВ при концентрации йода 320 равна 187,5 мл. Эти рекомендации не могут быть напрямую применены к использованию контрастных веществ при компьютерной томографии или внутривенной урографии [4].

ОСМОЛЯРНОСТЬ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

У пациентов с имеющейся почечной дисфункцией риск развития КИН был выше, когда использовались высокоосмолярные контрастные вещества, по сравнению с низкоосмолярными контрастными веществами. Для профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии ЕОУР рекомендует использовать низко- или изоосмолярные контраст-

ные вещества. В ряде исследований было доказано, что у пациентов высокого риска изоосмолярные контрастные вещества менее нефротоксичны, чем низкоосмолярные контрастные вещества, но наряду с этим существует ряд исследований, в которых достоверной разницы между изоосмолярным препаратом и препаратами сравнения установлено не было [11]. Необходимы дальнейшие работы для подтверждения этого положения.

ТИП КОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА

Данные целого ряда исследований свидетельствуют о том, что частота развития КИН при применении низкоосмолярных контрастных веществ ниже, чем при применении высокоосмолярных контрастных веществ у пациентов группы риска по КИН. Например, в одном крупном рандомизированном исследовании у пациентов с заболеванием почек острая почечная недостаточность развивалась в 3,3 раза чаще, если им вводили высокоосмолярные контрастные вещества (диатризоат), а не низкоосмолярные контрастные вещества (йогексол) [11].

Сравнивали также нефротоксичные эффекты контрастных веществ с осмолярностью, равной осмолярности крови (йодиксанол), с эффектами низкоосмолярного контрастного вещества (йогексола) у больных с сахарным диабетом и нарушением почечной функции, которые перенесли коронарную или аортобедренную ангиографию. Частота КИН в этом рандомизированном проспективном мультицентровом исследовании составила 3% у пациентов, получавших изоосмолярное контрастное вещество, и 26% — у пациентов, получавших низкоосмолярное контрастное вещество йогексол ($p = 0,002$) [9]. Более того, частота наиболее тяжелых случаев контраст-индуцированных нефропатий (повышение $SCr > 1$ мг/дл, или > 88 мкмоль/л) составила 0% среди пациентов, получавших изоосмолярное КВ, в сравнении с 15% пациентов, получавших низкоосмолярное контрастное вещество. После этого исследования было проведено большое количество исследований по изучению роли осмолярности в развитии КИН. Одно из них — исследование RECOVER [5]. Это исследование было спланировано для сравнения нефротоксичности изоосмолярного неионного димера йодиксанола и ионного димера йоксаглата. Пациенты получали йодиканол или йоксаглат при коронароангиографии. Первичной точкой было определение частоты КИН (повышение уровня $[SCr] \geq 25\%$ или $\geq 0,5$ мг/дл (44,2 ммоль/л). Так же определялась частота КИН у различных групп пациентов: с серьезным нарушением функции почек ($СКФ < 30$ мл/мин), с диабетом, у пациентов, получивших большие дозы КВ (≥ 140 мл). По результатам исследования, частота

КИН была статистически достоверно гораздо ниже в группе йодиксанола (7,9%), чем в группе йоксаглата (17,0%; $p=0,021$). Кроме того, частота КИН была статистически достоверно ниже у пациентов с нарушенной функцией почек ($p=0,023$) с сопутствующим диабетом ($p=0,041$).

В исследовании «Сравнение безопасности и эффективности йодиксанола и йопромида у пациентов с хронической почечной недостаточностью: рандомизированное контролируемое исследование» [7] были поставлены задачи оценить сразу несколько конечных точек при сравнении изоосмолярного йодиксанола и низкоосмолярного йопромида:

Первичные:

Определить частоту КИН ($СК \geq 0,5$ мг/дл или $\geq 25\%$ выше исходных значений до 3 дней).

Вторичные:

Средний пик контрастных средств:

- определение независимых факторов риска для КИН;
- частота серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (МАСЕ) на госпитальном этапе и до 30-го дня после выписки;
- качество полученной диагностической информации.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы.

Частота КИН была значительно ниже в группе йодиксанола по сравнению с группой йопромида (5,7 против 16,7%; $p=0,011$).

Профилактика контраст-индуцированных нефропатий включает: 1) проведение рентгеноконтрастной процедуры только по строгим показаниям; 2) выявление и стратификация факторов риска РКН; 3) адекватный выбор объема и вида контрастного вещества (лучше использовать изо- или низкоосмолярные контрасты); 4) по возможности отказ от повторных и множественных рентгеноконтрастных исследований; 5) отмена нефротоксичных препаратов перед рентгеноконтрастным исследованием; 6) по возможности использование альтернативных методов визуализации или альтернативных контрастов; 7) адекватная гидратация.

Поскольку факторы риска для возникновения КИН весьма разнообразны, а последствия серьезны или даже опасны для жизни, врачам необходимо осуществлять меры по ее профилактике. Хотя оптимальная стратегия по предотвращению КИН определена еще не полностью, важно сначала идентифицировать пациентов из группы высокого риска. Наиболее частыми способами выявления пациентов повышенного риска являются опрос, изучение истории болезни, измерение сывороточного креатинина до введения контрастного вещества. Также до введения контрастного вещества должна быть выполнена оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Для профилактики развития КИН пациенты должны быть в достаточной мере гидратированы. Нефротоксичные препараты следует отменить по меньшей мере за 24 ч до введения контрастного вещества. Поскольку нефротоксический эффект контрастного вещества дозозависим, рекомендовано использование минимально возможной его дозы. Более того, важен выбор подходящего контрастного вещества. Было показано, что частота КИН у больных с почечной недостаточностью и сахарным диабетом ниже при использовании изоосмолярных контрастных веществ, чем при использовании низкоосмолярных (йогексол). В некоторых исследованиях было показано, что назначение препаратов из разных фармакологических групп — блокаторов кальциевых каналов, допамина и N-ацетилцистеина — снижает частоту КИН.

Рекомендации по профилактике контраст-индуцированных нефропатий: 1) гидратация: 3 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры; 2) ацетилцистеин (АЦЦ): 600 мг × 2 раза в сутки до выполнения и в первые сутки после введения РКС; 3) в ургентных ситуациях: гидратация изотоническим раствором хлорида натрия, АЦЦ — 600 мг в/в болюсом перед процедурой и по 600 мг 2 раза в сутки *per os* на следующий день после процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюков И.Г. Рентгеноконтрастная нефропатия ГОЭТАР-Медиа. – М., 2009. [Kauykov I.G. Radiopaque nephropathy. GOETAR-Media. Moscow; 2009. (In Russ).]
2. Aspelin P. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med.* 2003;348(6):491-9. doi: 10.1056/nejmoa021833.
3. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989;86(6):649-52. doi: 10.1016/0002-9343(89)90437-3.
4. Gleeson T. Contrast-Induced Nephropathy. *Bulughapitiya.* 2004;183(6):1673-89. doi: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
5. Hernandez F. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2007;28 (Abstract Supplement):454-463.
6. Kappel J. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. 2002;166:473-7.
7. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. *Clin Radiol.* 2004; 59(5):381-9. doi: 10.1016/j.crad.2003.11.005.
8. Rezkalla SH. Contrast Nephropathy. 2003;1(4):301-4.
9. Solomon RJ. Cardiac Angiography in renally Impaired Patients (CARE) Study. A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2007.
10. Thomsen HS. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *British J of Radiol.* 2003;76(908):513-8. doi: 10.1259/bjr/26964464.
11. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol.* 2008;43(3):170-8. doi: 10.1097/rli.0b013e31815f3172.

◆ Информация об авторах

Владислава Андреевна Раптанова — врач-интерн, отделение радиологии и радиационной медицины с курсом рентгенологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Александра Анатольевна Сперанская — д-р мед. наук, профессор. Отделение радиологии и радиационной медицины с курсом рентгенологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Сергей Николаевич Прошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Vladislava A. Raptanova — Doctor-Intern, the Department of Radiology and Radiation Medicine with Division of Rentgenology. State Budget Educational Institution “The First St. Petersburg State Medical University”. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Alexandra A. Speranskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professo. Department of Radiology and Radiation Medicine with Division of Rentgenology. State Budget Educational Institution “The First St. Petersburg State Medical University”. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Sergei N. Proshin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: psnjsn@rambler.ru.