

## Часть II. Стратификация риска, стратегия профилактики

### Введение

Пациент, 62 года, с хроническим гломерулонефритом и артериальной гипертензией с 40-летнего возраста страдал ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК. Перенес инфаркт миокарда (в 48 и 61 год), осложнившийся хронической постинфарктной аневризмой переднеперегородочной и верхушечной областей левого желудочка (ЛЖ) сердца и развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) II ФК (NYHA). Больного продолжала беспокоить стенокардия, в связи с чем ему было предложено проведение коронарной ангиографии с целью дальнейшего оперативного лечения (аортокоронарное шунтирование). Перед процедурой коронарной ангиографии уровни Сг в сыворотке крови 397 мкмоль/л (СКФ по Кокрофту – Голту (Cockcroft – Gault) 16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), гемоглобина – 94 г/л. Через 2 сут после проведения ангиографического исследования уровень Сг в сыворотке крови превысил 1000 мкмоль/л и стали нарастать симптомы ХСН: появились одышка в покое, тахикардия, влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, отеки ног, двухсторонний гидроторакс, увеличение размеров печени. Проводившееся лечение гемодиализом не привело к восстановлению исходной функции почек, и через 9 мес пациент умер при явлениях прогрессирующей сердечной недостаточности.

**Несомненно, резкое ухудшение состояния, приведшее к летальному исходу, было спровоцировано введением рентгеноконтрастного средства при коронарографическом исследовании, развитием ОПН на фоне предшествующего нарушения функции почек. С учетом трудностей, возникающих при обследовании и лечении подобных пациентов, в данной части обзора поставлена задача проанализировать современные сведения о снижении риска контраст-индуцированной нефропатии.**

### Стратификация риска контраст-индуцированной нефропатии

В большинстве случаев рентгеноконтрастное исследование является планируемой про-

цедурой, и клиническая значимость проблемы острого нарушения функции почек, развивающегося после применения рентгеноконтрастных средств (РКС), может быть сведена к минимуму при выявлении пациентов группы риска. У пациентов с наличием факторов риска проводится их стратификация и вычисляется отношение риска/пользы процедуры с применением РКС.

Нарушение функции почек является основным фактором риска контраст-индуцированной нефропатии, в связи с чем перед проведением рентгеноконтрастного исследования необходимо рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая позволяет оценить фильтрационную способность почек. Поскольку уровень общей СКФ представляет собой сумму скоростей фильтрации в каждом из функционирующих нефронов, то СКФ служит показателем функционирующей почечной массы. Снижение СКФ является маркером повреждения почек, прогрессирования заболевания, времени начала почечной недостаточности и риска осложнений хронической почечной патологии.

В настоящее время для оценки СКФ у взрослых используются расчетные формулы Кокрофта – Голта и Modification of diet in renal disease equation (MDRD) с использованием уровней концентрации Сг в сыворотке крови и ряда других переменных: возраст, пол, раса и размеры тела (табл. 1). Эти формулы дают оценку СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела.

Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) [55], наличие предшествующего нарушения функции почек (уровень Сг в сыворотке > 120 мкмоль/л; СКФ < 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и сахарного диабета связано с высокой степенью риска ОПН после применения РКС, как и сочетание трех и более состояний (табл. 2).

Р. Mehran и соавт. [36] была предложена балльная оценка степени риска КИН перед проведением эндоваскулярных процедур, в последующем модифицированная В. Barrett и Р. Parfrey [5]. К факторам риска авторы отнесли клинические состояния, связанные

**Таблица 1.** Методы расчета скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

**Метод Кокрофта – Голта**

СКФ = (140 – возраст) × вес в кг/креатинин сыворотки (ммоль/л) × 0,81 × (0,85 – для женщин)

**Метод MDRD**

СКФ = 186,3 × (креатинин сыворотки)<sup>-1,154</sup> × возраст<sup>-0,203</sup> × (0,742 – для женщин) × (1,21 для афроамериканцев)

с пациентом (возраст старше 75 лет, наличие острой и застойной сердечной недостаточности, СД, хронической болезни почек, анемии) и с процедурой исследования (тип, объем и способ введения РКС) (табл. 3).

На основании суммарной оценки баллов определяется категория степени риска: низкая, умеренная, высокая и очень высокая. Соответственно, вероятность острого снижения функции почек возрастает с увеличением суммарного балла риска. Так, при низкой степени риска частота случаев КИН составляет 7,5%, а среди пациентов с очень высокой степенью – 57,3%.

В группе пациентов с высоким риском предпочтительно использовать альтернативные визуализирующие методы диагностики при условии, что они смогут обеспечить требуемую информацию.

Пациенты с нормальной почечной функцией и отсутствием признанных факторов риска КИН не нуждаются в профилактических вмешательствах перед проведением рентгеноконтрастного исследования.

**Таблица 2.** Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии (ESUR, 2003)

Факторы риска контраст-нефропатии

- Возраст > 70 лет
- Сахарный диабет
- Повторное применение рентгеноконтрастного препарата
- Застойная сердечная недостаточность
- Цирроз печени
- Нефротический синдром
- Заболевания периферических сосудов
- Диуретики, особенно фуросемид
- Нестероидные противовоспалительные средства, циклоспорин, аминогликозиды, амфотерицин и др.
- Артериальная гипертензия
- Гиперурикемия или гиперхолестеринемия
- Множественная миелома

## Модифицируемые факторы риска

При решении задачи о проведении рентгеноконтрастного исследования необходима оптимальная коррекция модифицируемых факторов риска. Назначение РКС не должно проводиться у пациентов с циркуляторным коллапсом или застойной сердечной недостаточностью, электролитными нарушениями (особенно при гипомagneзиемии) до тех пор, пока не будут *откорректированы гемодинамический статус и уровень электролитов* в сыворотке крови [6, 25].

Кроме того, перед назначением РКС за 1–2 дня (оптимально за 3–4 дня) *должны быть отменены все потенциально нефротоксичные препараты*, например нестероидные противовоспалительные средства, аминогликозиды, цисплатина, циклоспорин А, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина, диуретики, возможно, иАПФ и препараты, блокирующие рецепторы ангиотензина (табл. 3). У пациентов с СД 2-го типа рекомендуется прекратить прием метформина за сутки до проведения исследования и в течение 2–3 дней в последующем. Считают, что при остром нарушении функции почек может развиваться бигуанид-обусловленный молочный ацидоз, летальность при котором достигает 50% случаев.

## Выбор рентгеноконтрастных средств

Как было продемонстрировано в больших клинических исследованиях, основную роль в развитии КИН играют осмолярность, объем и повторное применение РКС через короткий интервал времени. Если контраст должен быть назначен при наличии некорректируемого или нескорректированного фактора риска, необходимо проводить мониторинг уровней Сг сыворотки крови с расчетом СКФ до и через 48–72 ч после процедуры обследования.

Если назначение контраста считают соответствующим у пациентов с высоким риском (СД и/или предшествующая почечная недостаточность), наиболее важно *использовать гипосмолярные (омнипак) или изоосмолярные (визипак) РКС*, снижающие риск КИН по сравнению

**Таблица 3.** Стратификация риска острого снижения функции почек после чрескожного коронарного вмешательства

Фактор риска	Количество баллов
Систолическое АД < 80 мм рт. ст. более 1 ч, инотропная поддержка или внутриаортальная контрпульсация в течение 24 ч после процедуры	5
Применение внутриаортальной контрпульсации	5
Сердечная недостаточность (NYHA III–IV ФК), отек легких в анамнезе или их сочетание	5
Возраст старше 75 лет	4
Гематокрит : <39% (мужчины) или <36% (женщины)	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного препарата	1 для каждых 100 мл
Креатинин сыворотки > 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) или СКФ (по MDRD):	4
от 40 до < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2
от 20 до 39 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	4
< 20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	6

  

Категория риска	Общее количество баллов риска	Риск увеличения уровней Сг сыворотки > 25%, или > 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л), %	Риск диализа, %
Низкий	≤5	7,5	0,04
Умеренный	от 6 до 10	14	0,12
Высокий	от 11 до 15	26,1	1,09
Очень высокий	≥16	57,3	12,6

нию с высокоосмолярными контрастами [4, 9, 15, 44].

Экспериментальные исследования показали, что летальная доза высокоосмолярного (diatrizoate) контраста составляет 50% (LD<sub>50</sub>) – 7,6 г йода/кг веса (гI/кг), тогда как летальная доза низкоосмолярного (iohexol) – 24,2 г гI/кг. К сожалению, влияние дозы РКС на человеческую почку остается неясным. Однако соотношение между дозой РКС и риском развития нефропатии определяется, по-видимому, не линейной зависимостью, а определенной пороговой величиной дозы контраста, зависимой от функции почек. При проведении диагностических коронарных исследований объем используемого РКС, как правило, не превышает 100 мл, что значительно меньше, чем у пациентов, подвергающихся интервенциональным процедурам (приблизительно 250–300 мл) [30]. Установлена также положительная корреляционная связь между используемым объемом РКС и частотой КИН [44]. Например, превышение определенного максимального объема контраста связано с 12-кратным увеличением риска возникновения потребности ГД.

Исходя из вышесказанного, необходимо применять рентгеноконтрастный препарат

в минимально эффективном количестве и при расчете его количества учитывать массу тела и уровень Сг в сыворотке крови пациента. Это диктует необходимость строгого соблюдения правил расчета количества РКС, для чего используют следующую формулу:

Максимальный объем РКС = 5 мл × [вес тела (кг) / Сг сыворотки (мкмоль/) ÷ 88,4].

**Профилактическая терапия контраст-индуцированной нефропатии** классифицируется в зависимости от представленных клинических доказательств на три уровня: хорошо аргументированная, с противоречивыми и с ограниченными клиническими доказательствами.

### Терапия с аргументированными клиническими доказательствами

#### Гидратация

Адекватная гидратация перед процедурой рентгеноконтрастного исследования является наиболее простой и эффективной превентивной мерой, что доказано в больших исследованиях, включавших внутривенную гидратацию в клинические протоколы при оценке использования различных профилактических режимов КИН [38, 44, 55, 56].

Расширение внутрисосудистого объема у пациентов с высоким риском может быть достигнуто внутривенной инфузией 0,45–0,9% -ного растворов хлорида натрия или бикарбоната натрия (154 ммоль/л). Однако оптимальное количество, способ, длительность введения растворов и сравнительная эффективность разных средств гидратации остаются недостаточно выясненными.

В исследовании эффективности хлорида натрия, маннитола и фуросемида в профилактике КИН после коронарной ангиопластики у пациентов с почечной недостаточностью случаи нефропатии были существенно ниже среди пациентов, получающих один раствор хлорида натрия (11%), чем среди тех, кто получал раствор хлорида натрия с маннитолом (28%) или с фуросемидом (40%) [48]. В то же время частота КИН у пациентов с предшествующими заболеваниями почек, которые не получали стандартную гидратацию солевыми растворами, была также значительно выше, чем у получавших ее [15, 33, 44].

При сравнительном исследовании эффективности изотонического раствора хлорида натрия и 0,45%-ного раствора, вводимых перед процедурой в течение 24 ч в дозе 1 мл/кг/ч, отмечено менее значительное повышение уровня  $Cr$  сыворотки после введения РКС при применении изотонического раствора. На большую *эффективность применения в качестве гидратации 0,9%-ного раствора хлорида натрия* по сравнению с 0,45%-ным указывают также исследования 1620 пациентов, которым проводилась коронарная ангиография [39].

Сравнительная оценка способа проведения гидратации указывает на явное *преимущество внутривенного введения перед пероральным*. Так, в одном из исследований отмечено увеличение уровня  $Cr$  сыворотки более чем на 0,5 мг/дл у 34,6% пациентов при пероральном назначении по сравнению с 3,7% при внутривенном введении раствора натрия хлорида в течение 24 ч, начинающегося за 12 ч до применения РКС. Однако при этом необходимо учитывать, что режим внутривенного введения жидкости является подходящим для пациентов, которые не имеют застойной сердечной недостаточности или не могут пить и принимать пищу до проведения процедуры. При отсутствии противопоказаний необходимо использовать свободное потребление жидкости. По крайней мере можно рекомендовать прием 500 мл воды или напитков перед и 2400 мл в течение после-

дующих 24 ч после рентгеноконтрастного исследования. В условиях жаркого климата требуется более высокое потребление жидкости, обеспечивающее диурез не менее 1 мл/мин.

Было выдвинуто предположение, что ощелачивание канальцевой жидкости может быть необходимо с целью снижения уровней pH-зависимых свободных радикалов кислорода. В одном из исследований было установлено, что повышение уровня  $Cr$  больше чем на 25% в течение 2 дней после применения РКС менее вероятно при инфузии изотонического раствора бикарбоната натрия, чем изотонического раствора хлорида натрия.

В проспективном одноцентровом рандомизированном исследовании 119 пациентов G. Merten и соавт. [37] установили, что КИН развивается существенно реже при использовании бикарбоната натрия (1,7% случаев) по сравнению с группой пациентов, получающих превентивную терапию раствором хлорида натрия (13,6%). Несмотря на то что для подтверждения этих результатов требуется большое многоцентровое исследование, *при проведении гидратации пациентов высокого риска бикарбонат натрия можно рассматривать как эффективную и безопасную альтернативу изотоническому раствору хлорида натрия*.

Данные о длительности периода гидратации варьируют от 2–12 ч перед процедурой и до 6–24 ч после процедуры с применением РКС. Однако большинство исследователей придерживаются рекомендаций, приведенных в табл. 4.

### **Терапия с противоречивыми клиническими доказательствами**

В последние годы в ряде клинических исследований установлена роль антиоксидантных средств (ацетилцистеина и аскорбиновой кислоты) в предупреждении КИН.

Профилактическое действие **N-ацетилцистеина** (*N-acetylcysteine*) обусловлено его прямым вазодилатирующим эффектом на сосуды почки, предупреждающим ухудшение почечной гемодинамики, и антиоксидантным эффектом, предотвращающим прямое оксидативное повреждение тканей [22]. Действие N-ацетилцистеина (НАС) было изучено в популяции пациентов с умеренным и высоким рисками, включающими СД, повышенный базальный уровень  $Cr$  и объем вводимого РКС [2, 26, 54, 62]. В нескольких проспективных рандомизированных исследованиях наилучший профилактический эффект НАС достиг-



**Таблица 4.** Предпроцедурные методы профилактики контраст-индуцированной нефропатии

**Прекращение лечения**

Отменить нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, противовирусные препараты и т. д.), диуретики, метформин при сахарном диабете

+

**Контрастное средство**

Низкоосмолярное или изоосмолярное. Рассчитать эффективный наименьший объем

+

**Мониторирование уровней креатинина и электролитов**

Определение уровня креатинина перед исследованием и ежедневно в течение 48–72 ч после исследования

+

**Гидратация**

0,9%-ный раствор хлорида натрия или 150 мEq/л бикарбоната натрия внутривенно 1 мл/кг/ч в течение 6–12 ч перед процедурой и в течение 12–24 ч после процедуры

+

**N-ацетилцистеин**

600 или 1200 мг перорально дважды в сутки перед процедурой и в день процедуры или 150 мг/кг внутривенно в течение 5 ч или 50 мг/кг внутривенно более 4 ч

нут у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью [26, 47]. М. Terpel и соавт. [54] рандомизировали 83 пациента, которые получали NAC (600 мг дважды в день за сутки перед применением РКС и в день процедуры) или плацебо. Повышение уровня Cr более чем на 0,5 мг/дл было отмечено только у 2% пациентов, получавших NAC, по сравнению с 21% случаев в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

В то же время В. Briguori и соавт. [8] не установили существенных различий в частоте КИН в группе пациентов, получающих NAC, по сравнению с группой контроля (6,5 и 11% соответственно;  $p = 0,22$ ). Однако отмечено, что в подгруппе пациентов с использованием NAC и объемом РКС  $< 140$  мл КИН развивалась значительно реже в сравнении с контролем. Различий между группами больных, у которых при обследовании объем РКС превысил 140 мл, в данном исследовании продемонстрировано не было.

Несмотря на то что лучший эффект NAC наблюдался у пациентов, получающих низкие дозы контраста, в недавних исследованиях с использованием высоких доз контраста получены противоречивые результаты. Так, L. Diaz-Sandoval и соавт. [11] установили положительные эффекты NAC при использовании больших доз контраста при катетеризации сердца. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на получающих NAC (600 мг

орально перед зондированием сердца и 600 мг дважды в сутки в течение 36 ч после процедуры) и плацебо. Всем пациентам в этом исследовании вводили 0,45%-ный раствор хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/ч в течение 2–12 ч до и в течение 12 ч после процедуры. Частота КИН была значительно ниже в группе пациентов, получающих NAC, по сравнению с плацебо (8 и 45 % соответственно;  $p = 0,005$ ).

Однако в ряде исследований, сравнивающих эффект раствора хлорида натрия, NAC или совместного применения хлорида натрия и NAC, существенных различий в частоте КИН выявлено не было [3, 7].

Таким образом, анализ данных, имеющихся в литературе, свидетельствует о том, что применение NAC эффективно у пациентов с относительно низким риском КИН (небольшой объем контраста, диагностические процедуры), но его применение у пациентов высокого риска (большой объем контраста, сложные процедуры ангиопластики) все еще нуждается в дальнейшем исследовании. Препарат назначается в дозе 600 мг, а у пациентов с СД и/или ХПН в дозе 1200 мг 2 раза в день за сутки до применения РКС и в день проведения процедуры на фоне адекватной гидратации солевыми растворами. Необходимы дополнительные исследования, чтобы настоятельно рекомендовать NAC для профилактики КИН.

## Антагонисты аденозина

В патогенезе КИН немаловажное значение имеет стимулированный РКС эндогенный аденозин, вызывающий и усиливающий констрикцию афферентных артериол, уменьшение почечного кровотока и перфузионного давления в клубочках. Был проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния антагонистов аденозина (**теофиллин и аминофиллин**) в предотвращении острого нарушения функции почек [13, 20, 40, 46].

Результаты исследований оказались противоречивыми. Так, было продемонстрировано более редкое развитие КИН среди пациентов, получающих теофиллин по сравнению с плацебо (4 и 16 % соответственно;  $p = 0,046$ ) [21], особенно среди больных СД [24]. R. Katholi и соавт. отметили, что теофиллин в дозе 2,88 мг/кг (каждые 12 ч в течение 2 сут) в сочетании с гидратацией раствором хлорида натрия (1 мл/кг/ч за 12 ч до и в течение 12 ч после процедуры) предупреждает снижение СКФ по сравнению с плацебо [25].

В противоположность полученным данным другие исследователи не выявили профилактический эффект антагонистов аденозина [12]. N. Shammas и соавт. [46] при ретроспективном анализе не установили различий в частоте КИН среди пациентов, не получавших аминофиллин и получавших его перед введением РКС внутривенно в дозе 200 мг. В целом ряде исследований также было отмечено, что применение аминофиллина [1] и теофиллина [24] не имеет никакого преимущества в уменьшении частоты КИН по сравнению с рутинной гидратацией хлоридом натрия.

Таким образом, учитывая противоречивую информацию, полученную в клинических исследованиях, *в настоящее время использование теофиллина в качестве профилактической меры КИН не рекомендуется.*

В заключение следует отметить, что необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения роли антагонистов аденозина, недорогой и быстродействующей альтернативы другим методам предотвращения КИН. Противоречивость полученных результатов может быть обусловлена существующими разногласиями в определении КИН, оценке функции почек, используемых РКС и их объемов, дозах и способах применения препаратов.

**Фенолдопам**, селективный агонист допамин-1 рецепторов, вызывает вазодилатацию

периферических, мезентериальных и почечных артерий [5, 34, 57, 60]. Установлен факт большего увеличения фенолдопамом кровотока в медуллярной области почки, чем корковой [28]. В соответствии с патогенетическим механизмом медуллярной гипоксии в развитии КИН изучено влияние фенолдопама, увеличивающего почечный кровоток и СКФ, в предотвращении ОПН. В ранних ретроспективных исследованиях был выявлен его положительный эффект [28, 34]. Однако ретроспективные по характеру исследования должны интерпретироваться с предостережением.

В более поздних рандомизированных проспективных исследованиях получены противоречивые результаты [3, 27, 52, 53]. J. Tumlin и соавт. [57] рандомизировали 45 пациентов, получающих гидратацию 0,45%-ным хлоридом натрия или сочетанной терапией 0,45%-ным хлоридом натрия с фенолдопамом в дозе 0,1 мг/кг/мин в течение 1 ч перед введением РКС. Оценка почечного кровотока была первичной конечной точкой, в то время как КИН оценивалась во вторую очередь (увеличение уровня Сг на 0,5 мг/дл, или на 25%, от базового уровня, в течение 48 ч). Почечный кровоток увеличился значительно больше в группе, получающей фенолдопам, по сравнению с группой пациентов, которым вводился раствор хлорида натрия (33,2 и 15,8% соответственно;  $p < 0,05$ ). Частота КИН не имела существенных различий, хотя отмечалась тенденция к снижению КИН у пациентов, получающих фенолдопам (41 и 21% соответственно;  $p = 0,148$ ). В недавнем проспективном исследовании A. Kini и соавт. [28] оценили результаты действия этого препарата у 260 пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Все пациенты получали стандартную гидратацию 0,45%-ным раствором натрия и фенолдопам в дозе 0,1 мг/кг/мин в течение 15 мин до процедуры и в течение 6 ч после нее. Только у 10 из 260 пациентов (3,8%) развилась КИН, что значительно реже, чем в других исследованиях. Учитывая отсутствие группы сравнения, полученные результаты трудно интерпретировать.

В противоположность этому два недавних проспективных рандомизированных исследования не установили положительного эффекта применения фенолдопама [3, 52].

В связи с отсутствием достаточных клинических доказательств *фенолдопам не может быть рекомендован для использования в качестве профилактического средства КИН.*

## Терапия с ограниченными клиническими доказательствами

В литературе широко обсуждается возможность применения **блокаторов кальциевых каналов**, расширяющих преимущественно афферентные артериолы клубочков, как превентивных средств у пациентов, проходящих процедуры с использованием РКС [14, 40, 49].

В двух исследованиях, выполненных J. Rodicio и соавт. [43] и D. Russo и соавт. [45], было изучено сублингвальное действие нифедипина за 10–30 мин до назначения РКС. В исследовании J. Rodicio и соавт. у пациентов ( $n = 20$ ), получивших перед рентгеноконтрастной процедурой нифедипин, не было существенного увеличения уровня  $Cr$ , в то время как в группе плацебо отмечено его увеличение. В то же время в данной работе отсутствует информация об использовании гидратации солевыми растворами, что не позволяет достоверно интерпретировать полученные результаты. В исследовании D. Russo и соавт. отмечено увеличение почечного кровотока после применения РКС у пациентов ( $n = 30$ ), получавших нифедипин, в то время как у пациентов в группе плацебо установлено его уменьшение [45].

В двух других исследованиях использовался более длительно действующий блокатор кальциевых каналов – нитрендипин. M. Wilfling и соавт. [63] и H. Neumaier и соавт. [41] назначали нитрендипин в течение 3 дней до рентгеноконтрастной процедуры и сравнивали с плацебо. В обоих случаях было существенное снижение СКФ в группе плацебо по сравнению с незначительным или отсутствующим ее уменьшением в группе, принимавшей нитрендипин. Подобно исследованиям с нифедипином в данной работе также не было упомянуто превентивное использование гидратации.

Позже В. Spangberg-Viklund и соавт. [49] рандомизировали 27 пациентов, получающих фелодипин XR (Plendil) или плацебо. У всех больных проводилась гидратация (2000 мл/24 ч до и после ангиографии). Пациенты получали фелодипин 10 мг или плацебо за 4 ч до процедуры. У пациентов, принимавших фелодипин, было отмечено существенное повышение уровня  $Cr$  по сравнению с плацебо.

Несмотря на то что в некоторых из представленных работ показан потенциальный эффект блокаторов кальциевых каналов в предотвращении КИН, необходимо проведение крупно-

масштабных исследований, прежде чем рекомендовать их применение у пациентов перед рентгеноконтрастным исследованием.

## Диуретики

Хорошо разработанных исследований в изучении влияния мочегонных средств на профилактику КИН проведено немного. Наиболее часто рассматривалось действие двух диуретиков – фуросемида и маннитола.

Фуросемид – петлевой диуретик, как полагают, ингибирует реабсорбцию натрия и уменьшает метаболическое повреждение клеток почечных канальцев в медуллярной части почки [40, 48, 51, 60]. Маннитол – осмотический диуретик, стимулирующий продукцию предсердного натриурического пептида (ANP) и внутрпочечных вазодилатирующих простагландинов, увеличивающих почечный кровоток [30, 51]. Остается неясным, происходит ли увеличение почечного кровотока в медуллярной или корковой области почки, что имеет клиническое значение в разработке методов профилактики КИН.

Небольшое исследование, выполненное J. Weinstein и соавт. [62], оценило 18 пациентов с базовым уровнем  $Cr$  1,6 мг/дл. Восемь пациентов получали нормальную гидратацию солевым раствором и фуросемид (средняя доза – 110 мг), в то время как 10 пациентов – терапию, основанную на предпочтении врача. Различий в количестве введенных солевых растворов между группами не было. Установлено, что применение фуросемида вызывало существенное снижение функции почек (25%-ное увеличение уровня  $Cr$  в течение 24 ч) по сравнению с группой контроля.

R. Solomon и соавт. [48] оценили 78 пациентов с ХПН, которым проводилась ангиография. Пациенты были рандомизированы в зависимости от назначенной терапии: маннитол и фуросемид в сочетании с солевым раствором и один солевой раствор. Все пациенты получили 0,45%-ный раствор хлорида натрия (1 мл/кг/ч в течение 12 ч до и после ангиографии). Острая почечная недостаточность развилась в 11% случаев у больных, получавших солевой раствор, у 28% пациентов, получавших маннитол, и у 40%, получавших фуросемид. Только группа пациентов, получающих фуросемид, имела существенное различие по сравнению с группой, применявшей солевой раствор ( $p = 0,02$ ). Вывод о том, что назначение фуросемида в дополнение к гидратации солевым раствором не только не дает никакой дополни-

тельной выгоды в предотвращении КИН, но и может быть вредно, также был подтвержден исследованиями М. Stevens и соавт. [51].

Результаты исследований с использованием маннитола были неутешительны подобно вышеупомянутым исследованиям с фуросемидом, что в некоторых случаях может быть объяснено отрицательным балансом жидкости [61].

Таким образом, *форсированный диурез фуросемидом, маннитолом или их комбинацией во время применения РКС связан с более высокой частотой КИН* по сравнению со стандартной гидратацией солевыми растворами. Использование диуретиков в профилактике КИН в настоящее время не оправданно.

**Допамин** проявляет различную активность в зависимости от дозы. В низких дозах (1–3 мкг/кг/мин) препарат активизирует 2 типа рецепторов допамина (DA) – DA-1 и DA-2. В средних дозах (5–10 мкг/кг/мин) допамин активизирует бета-адренергические рецепторы. Наконец, в высоких дозах (10–20 мкг/кг/мин) препарат стимулирует бета- и, преимущественно, альфа-адренорецепторы. Активация DA-2-рецепторов сопровождается вазоконстрикцией, в то время как активация DA-1-рецепторов увеличивает натриурез и почечный кровоток. Низкие дозы допамина, как полагают, являются селективными для DA-1-рецепторов, и этот факт был использован для обоснования применения допамина в предотвращении КИН [16, 60].

В некоторых исследованиях продемонстрирована потенциальная выгода в использовании допамина [18, 23], в то время как в других получены противоречивые результаты [1, 16].

А. Кароог и соавт. [23] рандомизировали 40 пациентов с диабетом, намеченных для проведения коронарной ангиографии, в группу допамина или плацебо. Ни у одного из пациентов в группе допамина не было повышения уровня Cg > 25% от базовых значений по сравнению с 50% пациентов, получающих плацебо. В другом проспективном рандомизированном исследовании S. Hans и соавт. [18] оценили 55 пациентов (40% имели диабет) с ХПН, подвергшихся ангиографии. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие допамин или равный объем солевого раствора. Установлено более редкое развитие КИН среди пациентов, которым назначали допамин, по сравнению с группой контроля. В отличие от исследований, показавших потенциальную

выгоду применения допамина, другие работы не подтвердили данный вывод [1, 16].

Учитывая имеющиеся противоречия относительно эффективности в предотвращении КИН допамина, его использование не может быть поддержано в настоящее время.

## **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)**

Во многих исследованиях и нескольких обзорных статьях ингибиторы АПФ были идентифицированы как фактор риска КИН из-за их потенциальной возможности снижения почечной функции. R. Gupta и соавт. [17] бросили вызов этой концепции, оценивая применение каптоприла перед рентгеноконтрастным исследованием. Авторы выдвинули гипотезу, что снижение почечного кровотока после введения РКС может происходить вследствие активации ренин-ангиотензиновой системы, вызывающей констрикцию афферентных артериол, и предположили, что ингибиторы АПФ могут уменьшить этот эффект. С этой целью пациенты были рандомизированы (n = 71) на группу, получающую каптоприл, и группу контроля. Обе группы хорошо гидратировались введением солевых растворов (1 мл/кг/ч в течение 3 ч до ангиографии и в течение 6 ч после). Было установлено существенное уменьшение частоты КИН у пациентов, которые получили каптоприл, по сравнению с группой контроля (6 и 29% соответственно; p < 0,02).

Несмотря на то что результаты данного исследования представляют определенный интерес, необходимо провести больше исследований для лучшего понимания механизмов взаимоотношения ингибиторов АПФ и РКС.

В качестве профилактических средств КИН было предложено использование предсердного натриурического пептида, блокаторов рецепторов эндотелина, простагландина E1, однако доказательная база их эффективности недостаточна [31, 32, 59].

## **Превентивный гемодиализ или гемофильтрация**

Роль гемодиализа у пациентов высокого риска КИН остается сомнительной. Установлено, что профилактический гемодиализ у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, снижая концентрацию РКС



в плазме, не уменьшает риск развития нефропатии, вызванной РКС [50, 58]. Гемодиализ может вызвать гиповолемию и, следовательно, усилить повреждение ишемизированной почки, замедлить восстановление почечной функции.

Проведение гемофильтрации перед и после рентгеноконтрастного исследования пациентам группы очень высокого риска (уровни  $C_r$  сыворотки  $> 4$  мг/дл, многократные исследования с большими объемами РКС) было значительно более эффективно в предупреждении острого нарушения функции почек, чем гидратация солевыми растворами (5 и 50% соответственно;  $p < 0,001$ ). Установлено, что внутригоспитальная летальность также была значительно ниже среди пациентов с гемофильтрацией, чем в группе контроля (2 и 14% соответственно). Значительный эффект превентивной гемофильтрации в профилактике КИН объясняют фактами применения гепарина и гемодинамической стабильностью (сохранение объема циркулирующей крови, предотвращение гипоперфузии почек) [19, 35]. Уровень  $C_r$  сыворотки прямо зависит от применяемого экстракорпорального вмешательства, а взаимоотношения между используемыми методами и снижением летальности остаются неясными. Таким образом, несмотря на снижение частоты КИН у пациентов высокого риска при проведении превентивной гемофильтрации, этот метод профилактики не имеет широкого применения в клинической практике. Полученные результаты требуют подтверждения.

### Заключение

Увеличение числа диагностических и терапевтических процедур с использованием контрастных средств делает профилактику контраст-индуцированной нефропатии чрезвычайно важным направлением работы. Самая эффективная стратегия предотвращения этого осложнения — оценка соотношения показаний и противопоказаний к процедуре, степени риска, устранение или снижение влияния модифицируемых факторов риска.

Перед применением контраста и через 48–72 ч после исследования необходимо определение функции почек. У пациентов с некорректируемыми факторами риска целесообразно использовать гипоосмолярные или изоосмолярные контрасты в минимально возможной дозе. Все пациенты должны получать адекватную гидратацию. Эффективным сред-

ством профилактики КИН является N-ацетилцистеин. В особых условиях, при необходимости применения РКС у пациентов очень высокого риска, превентивная гемофильтрация показывает хорошие краткосрочные и отдаленные результаты.

К сожалению, можно констатировать, что использование фармакологической профилактики КИН оказалось ограниченным и еще не найдено ни одной фармакологической композиции, которая равным образом доказывала бы результат, подобный одной гидратации. В этой связи необходимость дальнейшего проведения многоцентровых рандомизированных клинических исследований для определения эффективных мер профилактики контраст-индуцированной нефропатии не утратила своей актуальности.

### Список литературы

1. *Abizaid A.S., Clark C.E., Mintz G.S. et al.* Effects of dopamine and aminophylline on contrast induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency // *Am. J. Cardiol.* 1999. V. 83. P. 260–263.
2. *Agrawal M., Stouffer G.A.* Contrast induced nephropathy after angiography // *Am. Med. Sci.* 2002. V. 323(5). P. 252–255.
3. *Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. et al.* Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy // *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2002. V. 57. P. 279–283.
4. *Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348(6). P. 491–499.
5. *Barrett B.J., Parfrey P.S.* Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium // *N. Engl. J. Med.* 2006. V. 354(4). P. 379–386.
6. *Barrett B.J.* Contrast nephrotoxicity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994. V. 5. P. 125–137.
7. *Boccalandro F., Amhad M., Smalling R.W., Sdringola S.* Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast // *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2003. V. 58. P. 336–341.
8. *Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 40. P. 298–303.
9. *Chalmers N., Jackson R.W.* Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // *Br. J. Radiol.* 1999. V. 72. P. 701–703.
10. *Cox C.D., Tsikouris J.P.* Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. V. 44. P. 327–337.
11. *Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W.* Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial) // *Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 89(3). P. 356–358.
12. *Erley C.M., Duda S.H., Rehfuess D. et al.* Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in com-

- ination with the adenosine antagonist theophylline // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. V. 14. P. 1146–1149.
13. *Erley C.M., Duda S.H., Schlepckow S. et al.* Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application // *Kidney Int.* 1994. V. 45. P. 1425–1431.
  14. *Esnault V.L.* Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. V. 17. P. 1362–1364.
  15. *Esplugas E., Cequier A., Gomez-Hospital J.A. et al.* Comparative tolerability of contrast media used for coronary interventions // *Drug Saf.* 2002. V. 25(15). P. 1079–1098.
  16. *Gare M., Haviv 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. V. 34. P. 1682–1688.
  17. *Gupta R.K., Kapoor A., Tewari S. et al.* Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study // *Indian Heart J.* 1999. V. 51. P. 521–526
  18. *Hans S.S., Hans B.A., Dhillon R. et al.* Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency // *Am. Surg.* 1998. V. 34. P. 1682–1688.
  19. *Heyman S.N., Reichman J., Brezis M.* Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia // *Invest. Radiol.* 1999. V. 34. P. 685–691.
  20. *Huber W., Ilgmann K., Page M.* Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study // *Radiology.* 2002. V. 223. P. 772–779.
  21. *Huber W., Jeschke B., Page M. et al.* Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk // *Intensive Care Med.* 2001. V. 27. P. 1200–1209.
  22. *Jones A., Haynes W., MacGilchrist A.J. et al.* N-acetylcysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator [abstract] // *Gut.* 1994. V. 35(Suppl. 5). P. 10.
  23. *Kapoor A., Sinha N., Sharma R.K. et al.* Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure: a randomized study // *Int. J. Cardiol.* 1996. V. 53. P. 233–236.
  24. *Kapoor S. Kumar, Gulati S. et al.* The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study *Nephrol // Dial. Transplant.* 2002. V. 17. P. 1936–1941.
  25. <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/11/1936> - FN1,
  26. *Katholi R.E., Taylor G.J., McCann W.P. et al.* Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline // *Radiology.* 1995. V. 195. P. 17–22.
  27. *Kay J., Chow W.H., Chan T.M. et al.* Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2003. V. 289. P. 553–558.
  28. *Kini A.S., Mitre C.A., Kamran M. et al.* Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 999–1002.
  29. *Kini A.S., Mitre C.A., Kim M., Kamran M. et al.* A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam // *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2002. V. 55. P. 169–173.
  30. *Koch J.A., Plum J., Grabensee B. et al.* Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15. P. 43–49.
  31. *Korr K.S., Reitman A.* Renal implications of percutaneous coronary intervention // *Semin. Nephrol.* 2001. V. 21(1). P. 36–46.
  32. *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. V. 31(4). P. 674–680.
  33. *Liss P., Carlsson P.O., Nygren A. et al.* ET-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia // *Acta Radiologica.* 2003. V. 44. P. 111–117.
  34. *Maddox T.G.* Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment // *Am. Fam. Physician.* 2002. V. 66. P. 1229–1234.
  35. *Madyoon H., Croushore L., Weaver D., Mathur V.* Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients // *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2001. V. 53. P. 341–345.
  36. *Marenzi G., Marana I., Lauri G. et al.* The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. P. 1333–1340.
  37. *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. V. 44. P. 1393–1399.
  38. *Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al.* Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2004. V. 291. P. 2328–2334.
  39. *Morcos S.K., Thomsen H.S.* Webb JAW and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report // *Eur. Radiol.* 1999. V. 9. P. 1602–1613.
  40. *Muller C., Buerkle G., Buettner H. et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty // *Arch. Intern. Med.* 2002. V. 162. P. 329–336.
  41. *Murphy S.W., Barrett B.J., Parfrey P.S.* Contrast nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. V. 11. P. 177–182.
  42. *Neumayer H.H., Junge W., Kufner A., Wening A.* Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol // Dial. Transplant.* 1989. V. 4. P. 1030–1036.
  43. *Rezkalla S.H.* Contrast Nephropathy // *Clinical Medicine.* 2003. V. 1. P. 301–304.
  44. *Rodicio J.L., Morales J.M., Ruilope L.M.* Calcium antagonists and the kidney. *Nephrol // Dial. Transplant.* 1990. V. 5. P. 81–86.
  45. *Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al.* Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // *Kidney Int.* 1995. V. 47. P. 254–261.

46. Russo D., Testa A., Della Volpe L., Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker // *Nephron*. 1990. V. 55. P. 254–257.
47. Shammas N.W., Kapalis M.J., Harris M. et al. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures // *J. Invas. Cardiol*. 2001. V. 13. P. 738–740.
48. Shyu K.G., Cheng J.J., Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002. V. 40. P. 1383–1388.
49. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // *N. Engl. J. Med*. 1994. V. 331(21). P. 1416–1420.
50. Spangberg-Viklund B., Berglund J., Nikonoff T. et al. Does prophylactic treatment with felodopine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? // *Scand. J. Urol. Nephrol*. 1996. V. 30. P. 63–68.
51. Stemer G., Frennby B., Kukus J., Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast medium nephropathy? // *Scand. Urol. Nephrol*. 2000. V. 34. P. 323–326.
52. Stevens M., McCullough P., Tobin K. et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1999. V. 33. P. 403–411.
53. Stone G., McCullough P., Tumlin J. et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003. V. 290. P. 2284–2291.
54. <http://www.cmaj.ca/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jama&resid=290/17/2284>
55. Stone G.W., McCullough P., Tumlin J. et al. A prospective, randomized placebo-controlled multicenter trial evaluating fenoldopam mesylate for the prevention of contrast induced nephropathy: the CONTRAST trial [abstract] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. V. 41(6). P. 84–85.
56. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // *N. Engl. J. Med*. 2000. V. 343. P. 180–184.
57. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // *British J. Radiology*. 2003. V. 76. P. 513–518.
58. 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. V. 93(1). P. 29–34.
59. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Mathur V.S. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy // *Am. Heart J*. 2002. V. 143. P. 894–903.
60. Vogt B., Ferrari P., Schonholzer C. et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful // *Am. J. Med*. 2001. V. 111. P. 692–698.
61. Wang A., Holcslaw T., Bashore T.M. et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism // *Kidney Int*. 2000. V. 57. P. 1675–1680.
62. Waybill M.M., Waybill P.N. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention // *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2001. V. 12. P. 3–9.
63. Weinstein J.M., Heyman S., Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy // *Nephron*. 1992. V. 62. P. 413–415.
64. Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus // *Kidney Int*. 1994. V. 45. P. 259–265.
65. Wilfling M., Kampf D., Jun M.S., Junge W. Nitrendipine and nephrotoxicity of non-ionic contrast media: a randomized controlled clinical trial // *J. Am. Soc. Nephrol*. 1991. V. 3. P. 671–679.

Книги издательского дома Видар-М

## Клинико-рентгенологические изменения крупных суставов при дисплазиях скелета

Косова И.А.

Монография написана в соответствии с данными международной номенклатуры скелетных дисплазий (1998). В возрастной динамике описаны клинико-рентгенологические проявления нозологических форм спондилоэпифизарной дисплазии (СЭД) и множественной эпифизарной дисплазии (МЭД). Проведена оценка динамики изменения двигательной активности ребенка, функциональных особенностей развития крупных суставов и клинико-рентгенологических проявлений в суставах в возрастном аспекте с использованием интегральных таблиц. Разработан синдром малых признаков ограничения двигательной активности при формах СЭД и МЭД. Определены прогностические клинико-рентгенологические критерии изменения анатомо-функционального состояния суставов и рекомендованы основные принципы ортопедического режима для пациентов.

Для врачей-рентгенологов общего профиля, детских рентгенологов, участковых педиатров, студентов мединституты.

[www.vidar.ru/catalog/index.asp](http://www.vidar.ru/catalog/index.asp)