

**Клинические рекомендации
по профилактике, диагностике и лечению
контраст-индуцированной нефропатии**

Разработчик:
Научное общество нефрологов России
Ассоциация нефрологов России

Рабочая группа:
Профессор Волгина Г.В.
Профессор Козловская Н.Л.
К.м.н. Щекочихин Д.Ю.

Сокращения:

ГД – гемодиализ

ЗПТ – заместительная почечная терапия

КИН – контраст-индуцированная нефропатия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОПП – острое повреждение почек

РКП – рентгенконтрастный препарат

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

SCr – креатинин сыворотки крови

Оглавление:

Методика оценки рекомендаций.....	стр.4
Определение КИН	стр.6
Определение риска КИН.....	стр.7
Профилактика КИН	стр.9
Литература.....	стр.17

1. Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций

- Для рекомендаций сила указана как уровень 1, 2 или «нет степени» (табл.1), качество доказательной базы обозначено как А, В, С (табл.2).

Таблица1. Оценка силы рекомендаций
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

		ценностям и предпочтениям данного пациента	
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A – высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B - среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C – низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D – Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- **Методы, используемые для формулировки рекомендаций:** Консенсус экспертов

Острое повреждение почек рентгенконтрастными препаратами - Контраст-индуцированная нефропатия

В течение последних лет значительно увеличилось применение рентгенконтрастных препаратов (РКП) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется более 80 миллионов доз РКП, 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. КИН является серьезной причиной острого повреждения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике.

1. Определение

Контраст-индуцированная нефропатия – ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата, при исключении других альтернативных причин.

Рекомендации

1.1 Для диагностики КИН целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) (1С) с оценкой стадии тяжести (НГ).

КИН диагностируется при наличии одного из критериев:

- повышение креатинина сыворотки (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 часов или
- повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения SCr в течение недели до исследования не известны, то используется наименьшее его значение в течение 3 месяцев.

Комментарий

Контраст-индуцированная нефропатия традиционно определялась как повышение SCr на 25% или на 44 мкмоль/л по сравнению с исходным значением. Критерии ОПП KDIGO являются более жесткими и позволяют диагностировать первую стадию ОПП при повышении SCr на 26 мкмоль/л. Критерии ОПП не были изучены применительно к КИН, но рекомендованы для определения ОПП вне зависимости от этиологии. В случае КИН определение ОПП основывается на изменении уровня SCr, так как критерий олигурии (диурез менее 0,5 мл/час/кг массы тела в течение >6 часов) не распространяется на многие случаи КИН потому, что проведение инфузионной терапии с профилактической целью до и после процедуры увеличивает объем мочи.

Клиническое течение КИН зависит от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов. Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением SCr в течение 24-48 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП, достигает максимума через 3-5 дней, возвращается к исходному уровню через 7-10 дней, но может сохраняться до 3 недель. Для диагноза КИН необходимо исключение других причин ОПП, так как небольшое увеличение SCr выявляется у 8-35% госпитализированных пациентов и в отсутствие контрастного исследования (1,2).

2. Определение риска контраст-индуцированной нефропатии

Рекомендации

- 2.1. Факторы риска КИН, связанные с особенностями пациента (2А)
 - возраст более 75 лет
 - заболевание почек в анамнезе (альбинурия/протеинурия, стойкие изменения в осадке мочи, изменения почек при визуализирующих методах исследования, стойкое снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м²)
 - трансплантация почки, единственная почка, рак почки, операции на почке
 - сахарный диабет
 - известное или подозреваемое ОПП
 - гиповолемия, дегидратация, нестабильная гемодинамика, гипотензия, шок
 - хроническая сердечная недостаточность (NYHA класс 3-4), низкая фракция выброса левого желудочка
 - острый инфаркт миокарда (< 24 ч)
 - множественная миелома
 - анемия
 - конкурирующее применение нефротоксических препаратов
- 2.2. Факторы риска КИН, связанные с лучевой процедурой (2С)
 - большой объем РКП
 - повторное введение йодсодержащего РКП за короткий промежуток времени - менее 24 часов (за исключением экстренных ситуаций) или многократное применение в течение нескольких дней
 - внутриартериальное введение РКП в сравнении с внутривенным
 - применение высоко-осмолярных РКП
 - осложнения при предыдущем применении РКП
- 2.3. Всем пациентам, которым планируется процедура с внутрисосудистым (внутривенным или внутриартериальным) введением йодсодержащего РКП, необходимо оценить риск развития КИН и проводить обследование на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек (1С)
- 2.4. Пациентам, не имеющим вышеперечисленных факторов риска развития КИН, которым планируется стандартное рентгеноконтрастное исследование, не требуется определение исходного уровня SCr перед внутрисосудистым введением йодсодержащего РКП (2А)
- 2.5. У пациентов с высоким риском развития КИН следует рассмотреть возможность использования альтернативных визуализирующих методов диагностики, в частности, лучевых методов исследования без использования йодсодержащих РКП при условии, если они смогут обеспечить требуемую информацию (2В).
- 2.6. Не рекомендуется использовать гадолиний-содержащие РКП при проведении рентгенографии, компьютерной томографии или ангиографии для того, чтобы избежать риска нефропатии, связанной с введением йодсодержащих РКП (1С)
- 2.7. У всех пациентов, имеющих риск нефротоксического действия РКП, до его введения должен быть известен или определен исходный уровень SCr, если процедура может быть отложена до тех пор, пока ее результат станет доступен без вреда для пациента. Исключением являются ситуации, когда польза от экстренного контрастного исследования/вмешательства перевешивает риск его отсрочки (1А)

- 2.8. У пациентов с острыми заболеваниями или с ОПП для определения функции почек рекомендуется ориентироваться на значения SCr. Все пациенты этой группы имеют высокий риск развития КИН (НГ)
- 2.9. Рекомендуется избегать внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП пациентам с ОПП, особенно подверженным нефротоксическому воздействию (2В)
- 2.10. Пациенты на ЗПТ не входят в группу риска КИН, и им может проводиться внутрисосудистое введение йодсодержащего РКП (2D)
- 2.11. Риск развития КИН зависит от факторов риска и возрастает пропорционально увеличению их количества (2В)

Комментарий

Механизмы, лежащие в основе развития ОПП, связанного с применением РКП, предстоит еще выяснить, но вероятнее всего они включают в себя несколько патогенетических звеньев. Полагают, что КИН возникает в результате синергической комбинации нарушения почечной гемодинамики (вазоконстрикция с медуллярной ишемией) и прямого токсического действия РКП на эпителиальные клетки канальцев. Могут быть задействованы оба механизма – осмотический и химический (токсический), предполагают также наличие агент-специфической химической токсичности.

КИН является достаточно редким осложнением и встречается у 1-2% пациентов из общей популяции. Возможность развития КИН является относительным, но не абсолютным противопоказанием к внутрисосудистому введению йодсодержащего РКП у пациентов из группы риска. Риск КИН является низким у пациентов с нормальной функцией почек, увеличивается при снижении рСКФ <60 мл/мин/1,73м² (4-6). По данным двух рандомизированных исследований относительный риск КИН у пациентов, которым вводился внутривенный РКП для выполнения КТ, был связан с предшествующим нарушением функции почек и составил при рСКФ (MDRD) >40 мл/мин/1,73м² - 0,6%, от 30 до 40 мл/мин/1,73 м² – 4,6% и при рСКФ <30 мл/мин/1,73м² – 7,8%. Диабетическая нефропатия – важный фактор риска повреждения почек РКП. Частота КИН у пациентов с диабетической нефропатией составляет 9-40% случаев при уровне SCr >124 мкмоль/л и достигает более 50% при уровне SCr >177 мкмоль/л (16,17).

Во многих случаях риск клинически значимого нарушения функции почек очень мал, однако считается, что пациенты с ОПП, тяжелой ХПН или сахарным диабетом с нарушением функции почек находятся в группе риска повреждения почек РКП. В этом случае, если информация, которую можно получить без применения контрастного вещества (например, КТ без контраста) или другими способами (например, ультразвуком или магнитно-резонансной томографией — МРТ) может быть достаточно информативна, можно отказаться от введения РКП. В некоторых клинических случаях вне зависимости от риска КИН внутрисосудистое применение йодсодержащего РКП может быть необходимым.

В настоящее время отсутствует общепринятая валидная методика определения риска развития КИН для всей популяции пациентов. Для кардиологических пациентов в качестве инструмента определения риска КИН при коронароангиографии и/или чрескожном коронарном вмешательстве возможно использование шкалы Mehran (7).

Шкала ранжирования риска развития контраст-индуцированной нефропатии после коронарных вмешательств

Фактор риска	Балл	
Гипотензия (САД < 80 мм.рт.ст. в течение часа инотропной поддержки)	5	
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	5	
Хроническая сердечная недостаточность III-IV NYHA	5	
Возраст более 75 лет	4	
Анемия (Ht < 39%)	3	
Сахарный диабет	3	
Объем контрастного препарата	1 балл на каждые 100 мл	
Креатинин сыворотки >1,5мг/дл или рСКФ <60 мл/мин/1,73м ²	4 2 балла для 40-60 мл/мин/1,73м ² 4 балла для 20-40 мл/мин/1,73м ² 6 баллов для <20 мл/мин/1,73м ²	
Оценка риска по шкале		
Балл	Частота развития КИН	Необходимость диализа
Низкий риск (≤5 баллов)	7,5%	0,04%
Средний риск (6-10 баллов)	14%	0,12%
Высокий риск (11-15 баллов)	26,1%	1,09%
Очень высокий риск (≥16 баллов)	57,3%	12,6%

Контраст-индуцированное ОПП имеет серьезные прогностические последствия, которые связаны с увеличением длительности пребывания в стационаре, большей частотой сердечно-сосудистых и неврологических событий, более высокими показателями госпитальной, годовой и 5-летней летальности.

Большинство неблагоприятных исходов не может быть напрямую связано с использованием РКП, и пациенты умирают не от почечной недостаточности, а от таких осложнений, как болезни печени, сепсис, респираторный дистресс-синдром, кровотечения. В то же время пациенты, которым проводились диагностические исследования сердечнососудистой системы (острый коронарный синдром, стенокардия, инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, ТЭЛА и т.д.), могут умереть от осложнений основного заболевания (инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, отек легких, остановка сердца, нарушения ритма сердца) вне зависимости от рентген контрастного исследования. (2,17,18).

Существенное увеличение смертности связано даже с относительно небольшим изменением функции почек после введения РКП или предсуществующей ХБП, что свидетельствует о том, что нарушение функции почек является чувствительным маркером неблагоприятного исхода для пациентов группы риска. Возможно, что преходящие эпизоды ишемии почек могут вызывать вторичные гемодинамические нарушения или изменения сосудов в других органах.

3. Профилактика контраст-индуцированной нефропатии

Рекомендации

3.1. Модифицируемые факторы риска

- 3.1.1. Не рекомендуется применять РКП у пациентов с циркуляторным коллапсом или СН, электролитными нарушениями до тех пор, пока не будет скорректирован гемодинамический статус и уровень электролитов в сыворотке крови. (1A)
- 3.1.2. Рекомендуется отменить прием потенциально нефротоксичных препаратов за 1-2 дня (оптимально за 3-4 дня) перед процедурой исследования с РКП. (2C)
- 3.1.3. Пациентам с сахарным диабетом (СД), принимающим метформин:
- не рекомендуется прерывать лечение метформином при $\text{pСКФ} >45$ мл/мин/1,73м² без известных сопутствующих заболеваний на период исследования с внутривенными йодсодержащими РКП, а также контролировать уровень SCr после завершения исследования. (1A)
 - лечение метформином должно быть временно прекращено при $\text{pСКФ} 30-44$ мл/мин/1,73м² на период проведения рентгенконтрастного исследования сроком на 48 часов. (1A)
 - после проведения исследования рекомендуется контролировать показатели почечной функции до тех пор, пока они не станут благоприятными для возобновления лечения метформином. (1A)
 - рекомендуется у пациентов высокого риска мониторировать симптомы молочнокислого ацидоза (сонливость, вялость, гиперпноэ, жажда, анорексия, рвота, диарея, $\text{pH} < 7,25$, лактат плазмы ≥ 5 ммоль/л). (2A)
 - применение метформина и йодсодержащих РКП противопоказано при $\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/1,73м², наличии интеркуррентных заболеваний с нарушением функции печени, сердечной недостаточностью, ишемией миокарда или периферических мышц, сепсисом, тяжелыми инфекциями. (1A)
- 3.1.4. У пациентов высокого риска повторное определение SCr проводится через 48 и 72 часа после рентгенконтрастного исследования. (2D)
- 3.1.5. У пациентов с факторами риска развития КИН рекомендуется использовать изо-осмолярные (Iodixanol) или гипо-осмолярные (Iopamidol) йодсодержащие РКП (1B)
- 3.1.6. У пациентов со значительным нарушением функции почек предпочтительно назначение изо-осмолярных йодсодержащих РКП. (2C)
- 3.1.7. Не рекомендуется у пациентов высокого риска с нарушенной функцией почек использовать гадолиний-содержащие РКП (более нефротоксичны, чем йодсодержащие контрасты, в дозах, обеспечивающих сопоставимый уровень рентгенконтрастности (2B)
- 3.1.8. Рекомендуется использовать минимально возможные дозы РКП, позволяющие достичь требуемого диагностического результата. (НГ)

Комментарий

В большинстве случаев рентгенконтрастное исследование является планируемой процедурой, и клиническая значимость проблемы повреждения почек может быть сведена к минимуму при выявлении пациентов группы риска, оценке степени и риска/пользы при выборе наиболее информативного и безопасного метода исследования, своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и проведении профилактических мероприятий.

Рентгенконтрастное исследование не должно проводиться у пациентов с циркуляторным коллапсом, тяжелой застойной сердечной недостаточностью, электролитными нарушениями (особенно при гипомагниемии) до тех пор, пока не будет скорректирован гемодинамический статус и уровень электролитов в сыворотке крови.

Нефротоксические лекарственные препараты являются частой причиной ОПП. Лекарственные препараты с прямой нефротоксичностью (например, циклоспорин А, аминогликозиды, амфотерицин, цисплатин), препараты, ингибирующие локальные эффекты вазодилатации простагландинов (например, НПВП), а также потенциально нефротоксичные препараты делают почку более уязвимой к нефротоксичным РКП и должны быть отменены.

Особое внимание должно быть уделено пациентам с СД, которые принимают метформин, несмотря на то, что йодсодержащие РКП не выделяют в качестве независимого фактора риска для данной категории пациентов. Около 90% абсорбированного лекарственного препарата выводится почками в течение 24 часов в неизменном виде, наиболее вероятно путем клубочковой фильтрации и канальцевой экскреции. Метформин повышает уровень синтеза молочной кислоты в кишечнике, поэтому любые состояния, снижающие экскрецию метформина или повышающие уровень лактата в крови, относятся к важным факторам риска развития лактатацидоза, однако принимают во внимание сопутствующее нарушение функции почек. Даже несмотря на то, что КИН встречается очень редко у пациентов с сохранной функцией почек, пожилые пациенты с редуцированной мышечной массой (и, как следствие, со сниженной способностью к синтезу креатинина) могут иметь «нормальный» уровень сывороточного креатинина на фоне выраженного снижения СКФ (2).

Внутрисосудистое введение йодсодержащих РКП пациентам, принимающим метформин, сопряжено с потенциальным риском клинических осложнений. Лечение метформином пациентов с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано. Кроме того, метформин противопоказан при состояниях, снижающих уровень метаболизма лактата, включая нарушение функции печени или злоупотребление алкоголем, либо способствующих синтезу лактата за счет усиления анаэробного метаболизма (например, сердечная недостаточность, ишемия сердечной или периферических мышц, тяжелые инфекции).

Самым значимым побочным действием является метформин-ассоциированный лактатацидоз у пациентов из группы риска. Согласно оценкам, частота его развития составляет от 0 до 0,084 случаев на 1 000 пациенто-лет. Смертность пациентов с данным осложнением составляет около 50%. Однако практически во всех указанных случаях лактатацидоз наступал по причине упущения одного или нескольких противопоказаний к применению лекарственного препарата со стороны пациента.

Среди факторов риска, связанных с РКП, имеют значение: тип контрастного препарата (его осмолярность и вязкость), технология применения – объем (доза), способ введения (внутриартериальный или внутривенный), повторное использование в течение короткого промежутка времени, наличие осложнений при предыдущем применении.

РКП не реабсорбируется в почечных канальцах, его период полувыведения при внутрисосудистом применении у пациентов с нормальной функцией почек составляет около 2 часов и в течение 4 часов экскретируется 75%, а в течение 24 часов – 98% назначенной дозы. Приблизительно через 150 минут концентрация РКП стремительно

снижается у пациентов с нормальной почечной функцией, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек эта фаза отсрочена.

РКП классифицируют на ионные и неионные, мономеры и димеры. Контрастные средства первой генерации или ионные высокоосмолярные (осмолярность >2000 mOsm/kg H_2O) – (например, диатризоат) имеют самый высокий процент различных побочных реакций (10-12% у пациентов с неотягощенным анамнезом и до 50% у пациентов группы риска).

Контрастные средства второй генерации или неионные низкоосмолярные с высокой вязкостью (осмолярность 600-1000 mOsm/kg H_2O) – (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.

РКП третьей генерации или изоосмолярные неионные (осмолярность 290 mOsm/kg – изоосмолярное крови при всех концентрациях) - йодиксанол, 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. Нефротоксичность, связанная с введением йодиксанола, изучалась у пациентов с различной степенью риска КИН. При сравнении йодиксанола с низкоосмолярными РКП у лиц с нормальной функцией почек отсутствовали различия в частоте нефропатии. У пациентов из группы риска (почечная недостаточность 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 РКП (19).

Если назначение контраста считают соответствующим у пациентов с высоким риском (почечная недостаточность, СД и нарушение функции почек), наиболее важно использовать гипо- или изоосмолярные РКП, снижающие риск КИН по сравнению с высокоосмолярными контрастами (13).

Для обсуждения риска развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) после введения хелатов гадолиния у пациентов с заболеваниями почек

Одним их предполагаемых факторов развития КИН является неоднократное введение йодсодержащего РКП за короткий промежуток времени. Период полураспада РКП низкой осмолярности составляет около двух часов. Таким образом, для выведения всей дозы введенных контрастных веществ у пациентов с нормальной функцией почек требуется примерно 20 часов. Таким образом, давно было предложено избегать промежутка введения менее 24 часов, за исключением экстренных ситуаций. Однако существует мнение, что нет достаточных доказательств, чтобы считать оправданным запрещение этой практики, так же как и нет порогового значения объема РКП, после которого не следует вводить их в течение 24 часов. Не представляется также скольконибудь полезным измерение SCr между двумя близкими по времени исследованиями.

Мерой предосторожности КИН является применение РКП в минимально возможном объеме. Развитие новых технологий визуализации способствовало более быстрой загрузке изображений, сокращению продолжительности исследования, что позволило радиологам использовать меньший объем внутривенного контраста.

3.2. Фармакологические стратегии профилактики

Рекомендации

3.2.1. У пациентов с низким риском КИН рекомендуется использовать пероральный путь гидратации при уверенности адекватного потребления жидкости и соли. (2С)

- 3.2.2. Пациентам с повышенным риском развития КИН рекомендуется не ограничиваться только пероральным введением жидкости, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее. (2C)
- 3.2.3. У пациентов с повышенным риском КИН рекомендуется адекватное внутривенное восполнение объема 0,9% физиологическим раствором хлорида натрия со скоростью 1,0-1,5 мл/кг/ч в течение 6-12 часов до и после процедуры (1A)
- 3.2.4. Гидратация 0,9% раствором хлорида натрия в сравнении с 0,45% является предпочтительной. (1B)
- 3.2.5. У пациентов с высоким риском КИН возможна альтернативная гидратация раствором бикарбоната натрия (154 mEq/l в 5% растворе глюкозы) со скоростью 3 мл/кг/ч за 1 час до и 1 мл/кг/ч в течение 6 часов после введения йодсодержащего РКП. (1A)
- 3.2.6. Пациентам с сахарным диабетом инфузионная терапия раствором бикарбоната натрия не может быть рекомендована. (1B)
- 3.2.7. применение N-ацетилцистеина в сочетании с энтеральным введением жидкости эффективно у пациентов с относительно низким риском КИН. (2D)
- 3.2.8. Не рекомендуется использовать для предотвращения или лечения КИН:
- низкие дозы допамина (1A);
 - фенолдопам (1C);
 - предсердный натриуретический пептид (1C);
 - антагонисты аденозина (теофиллин) (2C);
 - блокаторы кальциевых каналов (1C).
- 3.2.9. Использование петлевых диуретиков и маннитола увеличивают риск развития КИН, применение их в профилактике КИН не оправдано. (1B)
- 3.2.10. Не рекомендовано использовать мочегонные средства для увеличения количества мочи при установленном ОПП за исключением управления объемной перегрузкой. (2C)
- 3.2.11. Пациентам с анурией вследствие терминальной ХПН, находящихся на ЗПТ диализом, может проводиться внутрисосудистое введение йодсодержащего РКП без риска дополнительного повреждения почек (1A).
- 3.2.12. У диализных пациентов следует избегать осмотической перегрузки вследствие внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП и перегрузки жидкостью (1A)
- 3.2.13. Гидратацию у пациентов на ПД следует проводить только после оценки состояния водного баланса. (1B)
- 3.2.14. При введении йодсодержащего РКП нет необходимости корреляции времени инъекции препарата с последующей сессией ГД. (1A)
- 3.2.15. Нет необходимости в дополнительной сессии ГД по удалению йодсодержащих РКП.(1A)

Комментарий

Адекватная гидратация перед процедурой исследования с РКП 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. Расширение внутрисосудистого объема у пациентов с высоким риском может быть достигнуто пероральным приемом жидкости или внутривенной инфузией растворов хлорида натрия или бикарбоната натрия (13,20).

Если нет противопоказаний, пациентам с низким риском КИН разрешается свободное потребление жидкости. По крайней мере, можно рекомендовать прием 500 мл воды или напитков перед и 2500 мл в течение последующих 24 часов после рентгенконтрастного исследования. В условиях жаркого климата требуется более высокое потребление жидкости, обеспечивающее диурез не менее 1 мл в минуту.

Сравнительная оценка способа проведения гидратации указывает на явное преимущество внутривенного введения перед пероральным. Так, в одном из исследований отмечено увеличение уровня SCr более чем на 0,5 мг/дл у 34,6% пациентов при пероральном приеме жидкости по сравнению с 3,7% при внутривенном введении раствора натрия хлорида в течение 24 часов, начинающемся за 12 часов до применения РКП.

При сравнительном исследовании эффективности 0,9% и 0,45% растворов хлорида натрия, вводимых перед введением РКП в течение 24 часов в дозе 1 мл/кг/ч, отмечено менее значительное повышение уровня SCr после при применении изотонического раствора.

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 SCr более чем на 25% в течение двух дней после применения РКС менее вероятно при инфузии изотонического раствора бикарбоната натрия, чем изотонического раствора хлорида натрия. При проведении гидратации пациентов высокого риска бикарбонат натрия можно рассматривать как эффективную и безопасную альтернативу изотоническому раствору хлорида натрия. Однако следует отметить, что оптимальное количество, способ, длительность введения растворов и сравнительная эффективность разных средств гидратации остаются недостаточно выясненными.

Однако необходимо учитывать, что режим внутривенного введения жидкости является подходящим для пациентов, которые не имеют сердечной недостаточности или не могут пить и принимать пищу до проведения процедуры. Индивидуально следует рассмотреть вопрос о проведении гидратации у пациентов с застойной сердечной недостаточностью – в таких случаях проведение гидратации следует проводить под контролем параметров центральной гемодинамики и диуреза.

Эффективность N-ацетилцистеина, как цитопротективного препарата, в уменьшении риска КИН весьма противоречива. Анализ данных, имеющихся в литературе, свидетельствует о том, что применение N-ацетилцистеина эффективно у пациентов с относительно низким риском КИН (небольшой объем контраста, диагностические процедуры). Препарат назначается перорально в дозе 600 мг два раза в день за сутки до применения РКП и в день проведения процедуры или внутривенно 150 мг/кг за полчаса до исследования и 50 мг/кг в течение 4 часов после процедуры на фоне адекватной гидратации солевыми растворами.

Однако во многих исследованиях и мета-анализах не пришли к единому мнению о том, уменьшает ли это вещество риск КИН. Существует доказательство того, что он снижает уровень креатинина сыворотки у здоровых добровольцев без изменения цистатина-С (более информативного показателя, чем SCr). Это повышает вероятность того, что N-ацетилцистеин может просто снижать SCr, фактически не предотвращая

повреждение почек. Существует недостаточно доказательств его эффективности, чтобы делать окончательные рекомендации. N-ацетилцистеин не следует рассматривать как замену соответствующего предварительного обследования пациента до исследования и адекватной гидратации. Необходимы дополнительные исследования, чтобы настоятельно рекомендовать N-ацетилцистеин для профилактики КИН (14).

Проведено большое количество исследований, в которых в качестве меры предупреждения КИН были рассмотрены различные лекарственные препараты: допамин, фенолдопам, предсердный натрийуретический пептид, блокаторы кальциевых каналов, простагландин *E1*, антагонисты эндотелина, аскорбиновая кислота, аминофиллин или теофиллин, α -токоферол. В связи с отсутствием эффективности препаратов или противоречивой информации, полученной в клинических исследованиях, в настоящее время их применение в качестве профилактической меры КИН не рекомендуется.

Во многих исследованиях и нескольких обзорных статьях ингибиторы АПФ были идентифицированы как фактор риска КИН из-за их потенциальной возможности снижения почечной функции.

Результаты последних исследований показали благотворное влияние краткосрочного применения высоких доз статинов при ангиографии коронарных и периферических артерий, чрезкожной коронарной реваскуляризации (аторвастатин 80 мг за 12 часов до вмешательства и 40 мг после) в предупреждении КИН (21,22).

Фуросемид – петлевой диуретик, как полагают, ингибирует реабсорбцию натрия и уменьшает метаболическое повреждение клеток почечных канальцев в медуллярной части почки. Маннитол – осмотический диуретик стимулирует продукцию предсердного натрийуретического пептида и внутрисосудистых вазодилатирующих простагландинов, увеличивающих почечный кровоток. Остается неясным, происходит ли увеличение почечного кровотока в медуллярной или корковой области почки, что имеет клиническое значение в разработке методов профилактики КИН.

Несмотря на теоретические предпосылки разведения РКП диуретиками или маннитолом в просвете канальцев, в клинической практике применение диуретиков увеличивало риск КИН за счет дегидратации пациентов со сниженным внутрисосудистым объемом. При сравнении эффективности растворов хлорида натрия, маннитола и фуросемида в профилактике КИН после коронарной ангиопластики показало, что случаи КИН были существенно ниже среди пациентов, получающих один раствор хлорида натрия (11%), чем среди тех, кто получал раствор хлорида натрия с маннитолом (28%) или фуросемидом (40%). В то же время частота КИН у пациентов с предшествующими заболеваниями почек, которые не получали стандартную гидратацию солевыми растворами, была также значительно выше, чем при ее проведении.

Форсированный диурез фуросемидом, маннитолом или их комбинацией во время применения РКП связан с более высокой частотой КИН по сравнению со стандартной гидратацией солевыми растворами. Использование диуретиков в профилактике КИН в настоящее время не оправдано.

У пациентов на диализе существует теоретический риск осмотической нагрузки вследствие внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП, т.к. они не могут очистить дополнительный внутрисосудистый объем. Эта осмотическая нагрузка теоретически может привести к отеку легких и анасарке. Для уменьшения этого возможного риска, доза контрастного вещества должна быть минимально возможной для получения диагностического результата (у всех пациентов). Тем не менее, при исследовании больных на диализе, которым проводилось внутрисосудистое введение неионного контрастного вещества, осложнений не наблюдалось.

3.3. Превентивный гемодиализ или гемодиализация

Рекомендации

- 3.3.1. Профилактический ГД у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, снижая концентрацию РКП в плазме, не уменьшает риск развития КИН.(1С)
- 3.3.2. Гемофильтрация перед и после рентгеноконтрастного исследования пациентам группы очень высокого риска с ХБП 5 стадии более эффективна в предупреждении ОПП, чем гидратация солевыми растворами.
- 3.3.3. Не использовать с профилактической целью удаления РКП интермиттирующий гемодиализ или гемодиафильтрацию. (1С)

Комментарий

Роль гемодиализа у пациентов высокого риска КИН остается сомнительной. Контрастные вещества не являются белками, имеют относительно низкий молекулярный вес и легко очищаются с помощью диализа, в связи с чем продолжается изучение превентивной ЗПТ как меры профилактики КИН.

Установлено, что профилактический гемодиализ у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, снижая концентрацию РКП в плазме, не уменьшает риск развития ОПП. Гемодиализ может вызвать гиповолемию и, следовательно, усилить повреждение ишемизированной почки, замедлить восстановление почечной функции и в результате увеличить длительность лечения. У пациентов на ЗПТ диализом существует теоретический риск перехода олигурии в анурию при внутрисосудистом введении йодсодержащего РКП. Это предположение остается спорным моментом, т.к. нет убедительных данных о результатах для пациентов с олигурией при таких условиях. Если не вводится необычно большой объем контрастного вещества или нет исходной существенной сердечной дисфункции, нет необходимости в срочном диализе после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКП.

В мета-анализе 8 исследований с участием 412 пациентов не показано преимущества применения методов экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиафильтрация) в снижении риска развития КИН по сравнению со стандартной терапией (14). Исключением могут быть пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (ХБП 5 стадии), еще не получающие ЗПТ. В этих ситуациях применение диализа после проведения контрастного исследования

Проведение гемофильтрации перед и после рентгеноконтрастного исследования пациентам группы очень высокого риска (уровни Сг сыворотки >4 мг/дл, многократные исследования с большими объемами РКС) было значительно более эффективно в предупреждении ОПП, чем гидратация солевыми растворами (5 и 50% соответственно). 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), что позволяет на какое-то время позволяет сохранить остаточную функцию почек (15).

Уровень Сг 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 также требуют подтверждения.

Не рекомендуется использовать с профилактической целью удаления РКП интермиттирующий гемодиализ или гемодиализацию. Нет никаких доказательств, что диализ защищает пациентов от развития КИН или НСФ.

Ссылки:

1. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: D. Fliser, M.Laville, A.Covic et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(12):4263–4272.
2. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Aug;191(2):376-82
3. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494
4. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int*. 1989; 36: 730-740
5. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 261-262
6. Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 18;98(6A):21K-26K
7. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. Oct 6 2004;44(7):1393-9 http://www.esur.org/Nephrogenic_Fibrosis.39.0.html
8. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):749-55.
9. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, Paschka S, Prott A, Schneider H, Koerber T, Ince H, Steiner M, Schuff-Werner P, Nienaber CA. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis*. 2008 Sep;19(6):413-9
10. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J*. 2007 Sep;154(3):539-44
11. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009 Jan;250(1):68-86
12. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011 Sep 13;124(11):1250
13. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. Sep 2006;48(3):361-71.
14. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. Sep 11 2007; 50(11):1015-20.

15. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* 2009; 19:891-897.
16. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004; 93(12):1515–1519.
17. Rudnick M., Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(1):263–272.
18. Solomon R. J., Mehran R., Natarajan M. K., Doucet S., Katholi R. E., Staniloae C. S., Sharma S. K., Labinaz M., Gelormini J. L., Barrett B. J. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4 (7):1162–1169.
19. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. Med.* 2003; 348: 491-499.
20. Stacul F., A. J. van der Molen, Reimer P. et al., "Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines," *European Radiology.* 2011; 21 (12): 2527–2541.
21. Leoncini M., Toso A., Maioli M., Tropeano F., Villani S., Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63(1):71–79.
22. Patti G., Ricottini E., Nusca A., Colonna G. et al. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial. *The American Journal of Cardiology.* 2011;108 (1):1–7.