

Контраст-индуцированная нефропатия. Фокус на профилактику.

Л.В. Шульженко, И.В. Першуков¹, Т.А. Батыралиев
Международная исследовательская группа по инвазивной
и клинической кардиологии МУЗ ГКБ №2, Краснодар, Россия;
ГУЗ ОКБ №1, Воронеж, Россия;
МЦ Сани Конукоглы, Газиантеп, Турция.

РЕЗЮМЕ

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) – ятрогенная патология, возникающая после введения в организм контрастного вещества. Известными звеньями в патогенезе КИН являются прямые токсические эффекты в почечной ткани и снижение гемодинамики в почке. Другие механизмы патогенеза КИН до сих пор изучены недостаточно. К настоящему времени предложено множество определений КИН, наиболее общими из которых считают увеличение сывороточного креатинина более чем на 0.5 мг/дл или более чем на 25% от исходного уровня, определяемое в течение первых 2-3 суток после введения контрастного вещества. КИН достаточно редко проявляется в общей популяции пациентов, переносивших контрастные исследования, но многократно возрастает в группах больных с исходной патологией почек, больных сахарным диабетом и пожилых. Наличие нескольких факторов риска значительно увеличивает вероятность развития КИН. Лучшими способами профилактики КИН считают активное выявление пациентов, имеющих факторы риска, и адекватную перипроцедурную гидратацию. Роль различных препаратов в профилактике контраст-индуцированной нефропатии все еще спорна и предполагает дальнейшие исследования. В настоящей клинической практике для профилактики КИН следует предпочитать изоосмолярные и низкоосмолярные контрастные вещества, строго избегая высокоосмолярных контрастных веществ у пациентов с нарушенной функцией почек, несмотря на остающиеся разночтения в отношении степени нефротоксичности различных контрастных веществ.

Ключевые слова: контрастные вещества, сывороточный креатинин (Кр), клиренс креатинина (КК), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), контраст-индуцированная нефропатия (КИН).

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение использования контрастных веществ при диагностических и лечебных радиологических процедурах привело к росту количества случаев контраст-индуцированной нефропатии (КИН) – ятрогенной патологии, связанной с введением в организм контрастного вещества.

КИН – это сложный синдром острой почечной недостаточности, развивающийся после введения йодсодержащих контрастных веществ. Определение КИН включает абсолютное или относительное увеличение уровня креатинина сыворотки крови после введения контраста по сравнению с исходным уровнем креатинина, когда исключены иные причины нарушения почечной функции. Рост уровня креатинина наблюдается в пределах 24-48 часов после введения контраста, пиковый уровень креатинина отмечают через 3-5 суток после процедуры и возвращение к нормальному или близкому к нормальному уровню происходит в течение 1-3 недель (1). Размер увеличения уровня креатинина, определяющего КИН, различается от исследования к исследованию (от 20 до 50% или в абсолютных цифрах – от 0.5 до 1.0 мг/дл), что затрудняет сравнение их результатов. Самое общее определение, наиболее часто используемое в последнее время, – это более чем 25% относительный рост или более чем на 0.5 мг/дл абсолютный рост креатинина сыворотки крови от начального значения в пределах 48-72 часов после введения контраста в организм. На основании этого определения частота КИН в общей популяции по разным сообщениям колеблется от 1.2 до 1.6% (2,3). Частота КИН еще выше у больных с различной сердечно-сосудистой патологией, что неудивительно, учитывая высокое число факторов риска развития КИН в этой группе больных. По данным Клиники Mayo (Мейо) частота развития КИН у 7586 пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), составила 3.3% (4). В относительно небольшом исследовании McCullough и соавт. (5), где были проанализированы данные 1826 пациентов, перенесших ЧКВ, КИН была зарегистрирована в 14.5% случаев. Гемодиализ в этих двух исследованиях потребовался, соответственно, в 0.7% и 0.3%.

* Адрес для переписки:

Першуков Игорь Викторович,
д.м.н., FSCAI, MESC, MEAPCI,
Отделение рентгенохирургических методов
диагностики и лечения ГУЗ ВОКБ 1,
394066, Воронеж, Московский проспект, 151.
e-mail: cardio.ru@gmail.com
Статья получена 18 января 2010 г.
Принята в печать 30 января 2010 г.

ПАТОГЕНЕЗ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ

Патогенез КИН до конца не изучен. До настоящего времени было предложено несколько патофизиологических механизмов КИН, включая прямое токсическое воздействие на почечный канальцевый эпителий, оксидантный стресс, ишемическое повреждение и тубулярную обструкцию (6,7). Отечественные (8) и иностранные нефрологи (9) считают, что рентгеноконтрастные средства, с одной стороны, после короткого периода вазодилатации вызывают при участии ренин-ангиотензиновой системы спазм приводящих артериол, а с другой, повышая вязкость крови, нарушают микроциркуляцию и оказывают непосредственное токсическое действие на канальцевый эпителий, вероятно, путем генерации свободных радикалов кислорода (8,9). Низкий кровоток в медуллярном слое почки, приводящий к его гипоксии, мог быть результатом повышенного периферического гидростатического давления и вторичного увеличения давления в канальцах из-за вызванного контрастом диуреза, вазоконстрикции из-за избытка вазоактивных веществ как аденозин и эндотелин и уменьшения вазодилататоров – оксида азота и простагландинов (10,11). Экскреция контрастного вещества требует значительного количества мочи, чтобы снять осмотическую нагрузку. Работа почки в условиях высокой осмотической нагрузки приводит к характерным гистопатологическим изменениям, названным «осмотическим нефрозом». Изменения, характерные для осмотического нефроза, были выявлены в 22.3% биопсий, выполненных у пациентов в течение 10 суток после введения контрастного вещества (12). После введения контрастного вещества преходящее увеличение почечного кровотока с последующим более продолжительным его снижением отмечается у животных и людей (13). Эндотелин-1 считается наиболее вероятной причиной изменений в большинстве выполненных исследований (14,15). Вазоактивный эффект аденозина на различные органы зависит от соотношения его рецепторов A1 и A2. В почках, в отличие от сердца, аденозин вызывает вазоконстрикцию. Также считают, что он играет роль в патогенезе КИН из-за увеличения своей концентрации в почке в результате усиленного гидролиза трифосфата аденозина (16). Свободные радикалы кислорода, образующиеся при гипоксии, также, вероятно, вносят свой вклад в повреждение почки (17).

ФАКТОРЫ РИСКА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ

Факторы риска развития КИН были хорошо изучены в нескольких исследованиях и сведены в итоговую таблицу (табл.1). Они могут быть разделены на две категории: фиксированные (немодифицируемые) и модифицируемые.

Таблица 1. Факторы риска развития контраст-индуцированной нефропатии.

Фиксированные (немодифицируемые) факторы риска	Модифицируемые факторы риска
Возраст	Уменьшение ОЦК
Сахарный диабет	Объем вводимого контрастного вещества
Предшествующая почечная недостаточность	Использование нефротоксичных препаратов (НПВС, циклоспорин, аминогликозиды)
Застойная сердечная недостаточность	Низкий уровень альбумина в сыворотке крови (менее 35 г/л)
Нестабильная гемодинамика	Анемия
Нефротический синдром	
Состояние после трансплантации почки	

ОЦК – объем циркулирующей крови

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Лучше всего изучены следующие немодифицируемые факторы риска КИН: пожилой возраст, сахарный диабет, предшествующая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, нестабильность гемодинамики, и нефротический синдром.

Возраст

Выполнение контрастных исследований у пожилых пациентов связано с повышенным риском контраст-индуцированной нефропатии. В исследовании Rich и соавт. у пациентов старше 70 лет КИН развивалась в 11% исследований (3). Причины более высокого риска развития КИН в пожилом возрасте специально не изучались и, вероятно, имеют многофакторную природу, включая возрастное изменение почечной функции со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой секреции и концентрационной способности, также как более трудная пункция сосуда, требующая большего количества контраста, наличие многососудистого поражения и т.д. Важно, что при многофакторном анализе сам по себе возраст старше 70 лет в некоторых исследованиях был независимым предиктором развития КИН (18,19,20).

Предшествующая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН), ныне включенная в наднозологическое понятие – хроническая болезнь почек (ХБП), с повышением уровня сывороточного креатинина – критический фактор риска развития КИН, частота которой чрезвычайно высока, и составляет от 14.8% до 55% (4,5,21). При многофакторном анализе исходный уровень креатинина в большинстве исследований оказался независимым предиктором КИН (3,4,5,21). В противоположность риск развития КИН оказался минимальным (менее 10%) у пациентов, имевших нормальную функцию почек во время исследования с введением контрастного вещества.

Высокие исходные значения креатинина были связаны с ростом риска КИН (22). Как показали в своем исследовании Hall и соавт. (23), при исходном уровне креатинина менее 1.2 мг/дл частота КИН составила всего 2%. Однако у пациентов с уровнем исходного креатинина от 1.4 до 1.9 мг/дл частота КИН возросла до 10.4%, а у пациентов, имевших исходный креатинин более 2.0 мг/дл, после ангиографии КИН развилась в 62%. Модель прогноза риска КИН по уровню исходного креатинина сыворотки показывает экспоненциальное увеличение частоты нефротоксичности при исходном уровне более 1.2 мг/дл (24). В общем, расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), составляющий менее 60 мл/мин/1.73м², считают пограничным в отношении роста развития КИН (25).

Сахарный диабет

В многочисленных исследованиях (3,4,5,26) сахарный диабет был определен как независимый от других предиктор риска развития КИН. Частота возникновения КИН у больных СД колеблется от 5.7 до 29.4% (2,27,28). Учитывая высокую распространенность диабета в общей популяции и его способность вызывать широкий спектр сердечно-сосудистой патологии, требующей визуализирующих исследований для правильной диагностики и лечения, пациенты, страдающие СД, представляют значительную долю среди лиц, переносивших контрастные исследования. Интересно отметить, что риск КИН возрастает у больных СД даже с сохраненной функцией почек (26,29). Наличие других факторов риска, таких как почечная недостаточность или протеинурия, у больных СД еще больше увеличивает вероятность развития КИН. В исследовании Berns с соавт. (1) КИН имела место у 27% больных СД с исходным уровнем креатинина от 2.0 до 4.0 мг/дл, и была у 81% больных СД с исходным уровнем креатинина более 4.0 мг/дл. В исследовании Torpak и соавт. (30) у 421 больного был снижен расчетный уровень клиренса креатинина, находясь в диапазоне от 15 до 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта. При разделении этих больных на 3 группы по уровню глюкозы крови, определенной натощак, оказалось, что в группе с нормальным значением «тощаковой» глюкозы (n = 144; глюкоза менее 100 мг/дл) КИН (определяемая в пределах 48 часов после ангиографии как рост уровня креатинина более 25% от исходного значения) была у 5.5% пациентов, в то время как при преддиабетическом состоянии (n = 140; глюкоза от 100 до 125 мг/дл) КИН была у 11.4%, а у больных СД (n = 137; глюкоза более 125 мг/дл) КИН наблюдалась в 20% случаев (30).

Застойная сердечная недостаточность и нестабильность гемодинамики

Поскольку наиболее вероятным механизмом повреждения почки при КИН считают снижение

почечной перфузии, постольку не удивительно, что несколько клинических ситуаций, связанных с ухудшением гемодинамики, предрасполагают к развитию КИН. Застойная сердечная недостаточность была связана с увеличенным риском КИН в нескольких исследованиях (3,4,26,31). Инфаркт миокарда передней локализации, как хорошо известный фактор ухудшения гемодинамики, так же как гипотензия во время ангиографии и использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) были независимыми причинами развития КИН у пациентов во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда (31,32).

Анемия

В большом регистре, состоящем из 6773 больных, последовательно перенесших чрескожное коронарное вмешательство, при многофакторном регрессионном анализе исходно низкий гематокрит был выявлен как независимый предиктор развития КИН (29). КИН (определенная как увеличение в течение последующих 48 часов после ангиографии сывороточного креатинина на 25% или на 0.5 мг/дл или более) возрастала от 10.3% в самой высокой квинтили гематокрита до 23.3% в самой низкой квинтили гематокрита (P для тренда <0.0001).

Состояние после трансплантации почки

Сопутствующее использование нефротоксичных препаратов (например, циклоспорина) наряду с высокой частотой диабета и почечной недостаточности у пациентов, перенесших трансплантацию почки, является «благоприятным» фоном для высокого риска развития КИН. Ahuja с соавт. (33) ретроспективно оценили результаты исследований с введением контраста у 144 пациентов с функционирующим почечным аллотрансплантатом. Оказалось, что в целом по группе частота КИН составила 21.2%, и она была особенно высока (42.8%) среди тех, кто не имел гидратации перед контрастным исследованием.

Объем вводимого контрастного вещества

Объем вводимого при исследовании контрастного вещества имеет первостепенное значение в развитии КИН (28). Это главный поддающийся изменению фактор риска КИН. Однако рост сложности коронарных вмешательств неизбежно вызывает увеличение объема использования контрастных веществ во время процедуры, и, следовательно, увеличивает риск КИН. Корреляционная связь между количеством вводимого контрастного вещества и ростом частоты КИН была зарегистрирована во многих исследованиях (34,35). Согласно данным McCullough и соавт. (5) риск КИН минимален у больных, получивших менее 100 мл контрастного вещества.

Нефротоксичные препараты

Считается, что совместное использование нефротоксичного лекарственного препарата и введение контрастного вещества увеличивает риск развития КИН. Alamartine и соавт. сообщили о тенденции к более высокой частоте КИН ($P = 0.07$) у больных, получавших во время выполнения ангиографии нефротоксичные лекарственные препараты (включая мочегонные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты из группы «коксибов», аминогликозиды, амфотерицин В) (36). Поэтому, согласно общепринятым нормативам, для уменьшения риска развития острого повреждения почек при контрастной ангиографии производится отмена нефротоксичных препаратов, разумеется, если эта отмена выполнима.

Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в изменении риска развития КИН до настоящего времени остается спорной. В исследовании Kini и соавт. (19) пациенты, получавшие иАПФ на момент выполнения контрастного исследования, в дальнейшем имели более значительный подъем сывороточного креатинина по сравнению с больными, не получавшими иАПФ. Аналогично в исследовании Cirit с соавт. (37) пациенты с хронической почечной недостаточностью, получающие терапию иАПФ, после исследования с введением контраста имели более высокую частоту КИН (15.6%) по сравнению с пациентами, не получавшими иАПФ (5.8%), ($P = 0.015$). В противоположность вышеприведенным данным исследование Dargas и соавт. показало, что относительный риск КИН после ангиографии у больных ХПН снижался при назначении иАПФ и составил 0.61 ($P = 0.005$) (26). Точно также исследование Gupta и соавт. (38) выявило, что перипроцедурное применение иАПФ каптоприла снизило риск развития КИН по сравнению с контрольной группой.

Тип контрастного вещества

Несмотря на структурное подобие используемых в настоящее время контрастных веществ (все они представляют собой производные бензойной кислоты) имеются существенные различия в химических свойствах этих различных препаратов, включая количество молекул йода, содержание натрия и осмолярные свойства состава. Эти свойства определяют такие характеристики контрастных веществ как осмотическая концентрация раствора, степень ионизации и вязкость. Свойства контрастных веществ перечислены в таблице 2.

К настоящему времени проведено много исследований, сравнивавших различные контрастные вещества. Barrett и соавт. (39) еще в 1993 году опубликовали мета-анализ 31 рандомизированного исследования, в которых контрастные вещества сравнивались по осмолярности. В обзор вошли высокоосмолярные и низкоосмо-

лярные контрастные вещества. Относительный риск повышения уровня сывороточного креатинина более чем на 0.5 мг/дл после применения низкоосмолярных контрастных веществ снизился до 0.61 (95%-ый доверительный интервал, 0.48-0.77) по сравнению с высокоосмолярными контрастными веществами.

Таблица 2. Свойства контрастных веществ.

Наименование	Осмолярность	Степень ионизации
Диатризоат	Высокоосмолярный	Ионный мономер
Иоталамат	Высокоосмолярный	Ионный мономер
Йокситаламат	Высокоосмолярный	Ионный мономер
Йоксаглат	Низкоосмолярный	Ионный димер
Йогексол	Низкоосмолярный	Неионный мономер
Йопамидол	Низкоосмолярный	Неионный мономер
Йоверсол	Низкоосмолярный	Неионный мономер
Йопромид	Низкоосмолярный	Неионный мономер
Йобитридол	Низкоосмолярный	Неионный мономер
Йомепрол	Низкоосмолярный	Неионный мономер
Йодиксанол	Изоосмолярный	Неионный димер

Эффект низкоосмолярных контрастных веществ в уменьшении частоты подъема сывороточного креатинина более чем на 0.5 мг/дл был существенным у больных с нарушенной функцией почек (ОР 0.5, 95%-ый доверительный интервал 0.36÷0.68), но оказался малозаметен у больных с нормальной функцией почек (ОР 0.75, 95%-ый доверительный интервал 0.52÷1.1). Исследователи сделали выводы, что использование низкоосмолярных контрастных веществ может быть полезным у больных с существующей почечной недостаточностью (39). Эти находки были подтверждены в рандомизированном многоцентровом исследовании Rudnick и соавт. (21), сравнившем низкоосмолярный неионный контраст йогексол и высокоосмолярный ионный контраст диатризоат у 1196 больных, перенесших коронарную ангиографию. Острое токсическое повреждение почек (увеличение сывороточного креатинина более чем на 1 мг/дл через 48-72 часов после процедуры) наблюдалось у 7% больных, получивших диатризоат, по сравнению с 3% у больных, получивших йогексол ($P < 0.002$). Различия в нефротоксичности между двумя группами проявились только среди пациентов с предшествующей почечной недостаточностью или почечной недостаточностью, существующей вместе с сахарным диабетом.

Объединенный анализ 16 рандомизированных контролируемых исследований, включивший в себя 2727 пациентов, сопоставил нефротоксичность изоосмолярного контрастного препарата йодиксанола с токсичностью низкоосмолярных контрастных препаратов (40). Пик подъема креатинина в течение 3 дней после введения

контрастного вещества был значительно меньше среди больных, получивших йодиксанол, и составил 0.06 мг/дл по сравнению с 0.10 мг/дл в других группах ($P < 0.001$). КИН (определяемая как подъем креатинина более чем на 0.5 мг/дл в течение 3 суток от введения контрастного вещества) развивалась значительно реже у больных, получивших йодиксанол, (1.4% по сравнению с 3.5% в других группах, $P < 0.001$). Эти различия в частоте КИН были еще более заметны у больных с хронической болезнью почек (2.8% по сравнению с 8.4% в других группах, $P = 0.001$) и среди больных, имеющих сахарный диабет и сниженную функцию почек (3.5% по сравнению с 15.5% в других группах, $P = 0.003$). В двух исследованиях RECOVER (41) и ICON (42) пациенты с хронической болезнью почек были рандомизированы в отношении введения изосмолярного контрастного вещества йодиксанола и низкоосмолярного контрастного вещества йоксаглата. Развитие КИН определялось как повышение уровня креатинина более чем на 25% или более чем на 0.5 мг/дл. Частота КИН в исследовании RECOVER оказалась значительно ниже в группе больных, получивших йодиксанол, – 7.9% по сравнению с 17.0% в группе йоксаглата ($P = 0.021$), но в исследовании ICON тенденция к меньшей частоте КИН в группе йодиксанола не достигла уровня значимости (16.2% против 24.2% в группе йоксаглата, $P = 0.285$).

В целом использование неионных низкоосмолярных контрастных веществ приводит к снижению частоты КИН по сравнению с высокоосмолярными контрастными веществами, особенно – у больных с хронической болезнью почек и нарушением почечной функции. Последние данные показывают, что использование изосмолярного контрастного вещества йодиксанола дает уменьшение подъема уровня креатинина и снижает частоту развития КИН по сравнению с низкоосмолярными контрастными веществами, что в первую очередь относится к пациентам с хронической болезнью почек или с комбинацией сахарного диабета и хронической болезни почек (41,42).

Оценка совокупного риска КИН

Зачастую у больных, получающих контрастные вещества, имеется не один, а несколько факторов риска развития КИН. Mehran и соавт. разработали прогностическую шкалу риска КИН у больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (31). Алгоритм расчета риска по шкале Mehran показан в таблице 3.

Bartholomew и соавт. (43) предложили другую шкалу расчета риска, основанную на 8 переменных, связываемых с КИН: клиренс креатинина менее 60 мл/мин, применение ВАБК, неотложное коронарное вмешательство, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, гипертензия, атеросклероз сосудов нижних конечностей и объем вводимого контрастного вещества.

Таблица 3. Шкала риска КИН после чрескожных коронарных вмешательств (по Mehran и соавт. (31)).

Фактор риска	Индекс по шкале
Гипотензия	5
Применение ВАБК	5
Застойная сердечная недостаточность	5
Возраст более 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного вещества	1 на каждые 100 мл
Креатинин более 1.5 мг/дл или СКФ (по MDRD) менее 60 мл/мин/1.73м ²	4 2 при СКФ от 40 до 60 4 при СКФ от 20 до 40 6 при СКФ менее 20
Все набранные индексы суммируются	

Суммарный индекс	Риск КИН	Риск гемодиализа
Не более 5	7,5%	0,04%
От 6 до 10	14,0%	0,12%
От 11 до 16	26,1%	1,09%
Более 16	57,3%	12,6%

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация

ПРОГНОЗ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ

В настоящее время КИН является наиболее частым источником острой почечной недостаточности (ОПН), развивающейся у больных, находящихся в стационаре. Она связана с увеличением продолжительности пребывания больного в стационаре, ростом осложнений, смертности и затрат на лечение. Предыдущие исследования показали, что от 12 до 14% больных, у которых во время госпитализации развивается ОПН, имеют в качестве причины ОПН инвазивные вмешательства с введением контрастного вещества (5,44). Ретроспективный анализ у 16248 больных, перенесших введение контрастного вещества, показал, что даже небольшое снижение почечной функции может приводить к огромному росту летальности вне зависимости от других факторов риска, а также выявил, что незначительное повышение уровня сывороточного креатинина фактически представляет собой выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (45). Уровень госпитальной летальности возрастал почти в 5 раз среди пациентов, перенесших КИН (34%), по сравнению с больными, не имевшими КИН (7%) (45). Прогноз оказался особенно неблагоприятен среди пациентов, имевших заболевания почек в анамнезе, у которых контраст вызывал дальнейшее снижение функции почек, а также среди пациентов, находящихся на диализе (46). Госпитальная летальность в этих группах составила 14.9% и 27.5%, соответственно, по срав-

нению с 4.9% летальности после ОПН среди пациентов с исходно сохранной функцией почек (46,47). В регистре клиники Mayo внутрибольничная летальность у больных, перенесших ЧКВ, после которых развилась КИН, составила 22% по сравнению с 1.4% летальности у больных, не имевших в осложнениях КИН (4). Госпитальная летальность была особенно высока (36%) у больных, которым понадобился гемодиализ после введения контрастного вещества (5).

В течение первого года после введения контрастного вещества частота летальности у больных с хронической болезнью почек, имевшейся до контрастирования, остается очень высокой. Летальность достигает 45.2% в группе пациентов, находящихся на гемодиализе, составляет 35.4% у пациентов со снижением почечной функции и 19.4% - у пациентов с сохранной функцией почек (46). Согласно данным регистра клиники Mayo летальность в течение 1 года после ЧКВ прямо коррелирует с клиренсом креатинина, составляя 1.5% среди пациентов с клиренсом креатинина более 70 мл/мин и 18.3% - среди пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (48).

ПРОФИЛАКТИКА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ

Измерение исходного уровня сывороточного креатинина должно быть выполнено перед ангиографией у больных с анамнезом хронической болезни почек, протеинурией, предшествующими операциями на почках, сахарным диабетом, артериальной гипертензией или подагрой (49). Ранее было принято выполнять расчет клиренса креатинина (КК), для этого было предложено множество формул (50). Из аналитических методов расчета КК приемлемым оказался метод Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) (51). Но формула Кокрофта-Голта (как и другие формулы определения КК) дает расчетный показатель в мл/мин, который по комбинированным шкалам необходимо дополнительно соотносить с площадью поверхности тела, чтобы получить показатель в мл/мин/1.73м² (52). В исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) была выведена формула расчета СКФ в мл/мин/1.73м², которая получила аббревиатуру исследования (53). В последующем эта формула была проведена на валидность в отношении различных групп пациентов (54). Поэтому в настоящее время международными и российскими нефрологическими и кардиологическими обществами формула MDRD рекомендована к применению для большинства групп больных (55,56).

Следует помнить, что использование креатинина сыворотки для оценки СКФ предполагает стабильное состояние пациента, поэтому результаты будут ненадежными, если уровень СКФ быстро меняется – в частности, при острой почечной недостаточности. В подобных клинических ситуациях (быстро меняющаяся функция

почек, перед назначением нефротоксичных препаратов) проба Реберга-Тареева может дать лучшую оценку СКФ, чем расчетные методы. Но в обычной кардиологической практике проба Реберга-Тареева используется крайне редко. Таким образом, в случае развития КИН использовать аналитические (расчетные) методы оценки СКФ для динамики процесса не вполне корректно.

Тем не менее перед выполнением ангиографии и введением контрастного вещества необходимо выявить пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1.73м², являющихся группой высокого риска развития нефропатии. При потребности только в диагностическом исследовании у больных с факторами риска КИН стоит рассмотреть альтернативные методы визуализации, не требующие введения контрастного вещества. Повторное измерение уровня сывороточного креатинина должно быть выполнено через 24-48 часов после введения в организм контраста.

Крайне неблагоприятный прогноз при развитии КИН делает первостепенно важной ее профилактику. К настоящему времени были исследованы несколько потенциальных стратегий уменьшения риска КИН.

Гидратация

Существует строгий консенсус специалистов, что адекватное увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) до введения контрастного вещества является главной стратегией профилактики КИН, несмотря на то, что до настоящего времени не было проведено прямых рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих стратегию увеличения ОЦК со стратегией сохранения исходного ОЦК до введения контраста. Несколько потенциальных механизмов могут вносить свой вклад в благоприятное воздействие увеличенного ОЦК, включая дилюцию контрастных веществ в тубулярном просвете, снижение активности ренин-ангиотензиновой системы из-за увеличения натрия, поступающего в дистальный нефрон, и минимизации подавления почечной продукции оксида азота, вызванного контрастными веществами (25).

Положительный эффект адекватной гидратации в снижении частоты КИН был установлен в рандомизированном исследовании Solomon и соавт. (57). У 78 пациентов, направленных на коронарную ангиографию, гидратация гипотоническим раствором хлорида натрия (0.45%) за 12 часов до контрастирования и в течение 12 часов после контрастирования привела к лучшим исходам по сравнению с применением комбинации гипотонического раствора хлорида натрия (0.45%) с фуросемидом (57). Частота КИН составила в трех группах, соответственно, 11%, 28% и 40%, (p=0.05). В рандомизированном исследовании

PRINCE достижение форсированного диуреза при внутривенном введении комбинации гипотонического раствора хлорида натрия (0.45%) с маннитолом и фуросемидом показало скромную выгоду в профилактике КИН по сравнению с контролем (гипотонический раствор хлорида натрия и плацебо) (58). Два рандомизированных исследования сравнили различные способы гидратации: внутривенная против пероральной (59,60). Первое исследование Taylor и соавт., проведенное на 36 больных, сопоставило 24-часовое внутривенное введение гипотонического раствора (0.45%) с пероральным приемом 1000 мл жидкости в комбинации с последующим 6-часовым внутривенным введением (59). В то время как исследование Taylor и соавт. не показало значимых различий в частоте КИН (11.1% по сравнению с 5.6% в соответствующих группах) (59), исследование Trivedi и соавт., включившее 53 больных, выявило преимущества внутривенного введения жидкостей (частота КИН 3.7% по сравнению с 34.6%, $P = 0.005$) (60). Еще два небольших исследования сопоставили два режима инфузии до контрастирования: продленная до суток инфузия (включая ночное время) и краткосрочное введение жидкости болюсом перед катетеризацией (61,62). Первое исследование показало выраженное нарушение почечной функции с большим снижением СКФ в группе болюсного введения жидкости (дельта СКФ 34.6 ± 25.7 мл/мин/1.73 м² по сравнению с группой ночной инфузии – дельта СКФ 18.3 ± 25.0 мл/мин/1.73 м², $P < 0.05$) (61), в то время как второе исследование не выявило значительной разницы в двух режимах инфузии (62).

Открытое рандомизированное исследование Mueller и соавт. (63) подняло вопрос о концентрациях вводимых жидкостей при гидратации в профилактике КИН. Сравнение изотонического (0.9%) раствора хлорида натрия с гипотоническим раствором (0.45%) хлорида натрия в общей сложности у 1620 больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, показало преимущество изотонического раствора в снижении частоты КИН (0.7% по сравнению с 2% в другой группе, $P = 0.04$) (63). Преимущества изотонического солевого раствора были особенно заметны у женщин, больных сахарным диабетом и пациентов, получивших более 250 мл контрастных веществ (63). Большую эффективность изотонического физиологического раствора по сравнению с гипотоническим раствором можно объяснить его усиленной способностью увеличивать ОЦК. Проспективное одноцентровое рандомизированное исследование Merten и соавт. (64) у 119 больных обнаружило преимущества гидратации изотоническим раствором бикарбоната натрия (154 мЭ/л) за 1 час до контрастирования и в течение 6 часов после введения контраста йопамидола по сравнению с гидратацией изотоническим физиологиче-

ским раствором (частота КИН составила 1.7% по сравнению с 13.6%, $P = 0.02$). Спекулируя, можно предположить, что щелочная моча уменьшает нефротоксичность йодсодержащих контрастных веществ за счет сдвига окислительно-восстановительного потенциала или за счет снижения вязкости контраста в сосудах прямой кишки. Поскольку это исследование было относительно небольшим по числу больных, и большинство больных не попали в отдаленный контроль, целесообразно проведение большого рандомизированного многоцентрового исследования, чтобы лучше оценить эффективность этого простого недорогого метода в профилактике КИН.

Рабочая группа по изучению КИН опубликовала консенсус в American Journal of Cardiology (65). После тщательной переоценки доступной информации о выполненных исследованиях эта Группа предложила режим гидратации для увеличения ОЦК изотоническими кристаллоидами (1.0-1.5 мл/кг/час) от 3 до 12 часов перед процедурой контрастирования с продолжением инфузии после введения контраста на 6-24 часов, чтобы предотвратить развитие КИН у больных, имеющих факторы риска (65). Но такая нагрузка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) должна назначаться крайне осторожно. В случае наличия у больного ХСН большая польза может быть получена от гемодинамической стабилизации пациента, чем от его избыточной гидратации.

Ацетилцистеин

Использование ацетилцистеина как агента с антиоксидантными свойствами в профилактике КИН основано на условии, что КИН вызывается активными формами кислорода, формирующимися в результате прямого токсического эффекта контрастных веществ на трубчатый эпителий. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Terpe и соавт. 83 пациента с исходно повышенным уровнем сывороточного креатинина получили перед введением контраста профилактику в виде гидратации или комбинацию гидратации с ацетилцистеином (66). Оказалось, что профилактическая комбинация гидратации с ацетилцистеином превосходит одну лишь гидратацию в снижении частоты КИН (2% по сравнению с 21% в группе только гидратации, $P = 0.01$). Эти результаты были восприняты с энтузиазмом, и ацетилцистеин был принят многими клиниками как стандарт профилактической подготовки перед контрастными исследованиями, особенно у пациентов, имеющих факторы риска КИН. В последующем ацетилцистеин подтвердил свои профилактические свойства в исследовании the Acetylcysteine to Prevent Angiography-Related Renal Tissue (67), где у 54 пациентов, он был значимо лучше плацебо в снижении частоты КИН (8% по сравнению с 45%, $P = 0.005$).

Таблица 4. Сравнение ацетилцистеина с контролем в профилактике КИН при коронарографии.

Исследование, (ссылка)	N	Критерии включения	Доза Ацц в исследуемой группе \$			Определение КИН	Частота КИН (%)		P
			День 1	День 0	День 1		Ацц	Контроль	
Azmus (69)	397	Кр ≥ 1.3 мг/дл, СД или возраст ≥ 70 лет	600 мг 2р/сут	600 мг 2р/сут	600 мг	Подъем Кр на $\geq 25\%$ или на ≥ 0.5 мг/дл до 48 часов	7.1	8.4	0.62
Boccalandro (70)	179	Кр > 1.2 мг/дл или КК < 50 мл/мин	600 мг 2р/сут	600 мг 2р/сут		Подъем Кр на ≥ 0.5 мг/дл до 48 часов	13	12	0.84
Briguori (71)	183	Кр > 1.2 мг/дл и/или КК < 70 мл/мин	600 мг 2р/сут	600 мг 2р/сут		Подъем Кр на $\geq 25\%$ до 48 часов	6.5	11	0.22
Kay (72)	200	Кр > 1.2 мг/дл и/или КК < 60 мл/мин	600 мг 2р/сут	600 мг 2р/сут		Подъем Кр на $\geq 25\%$ до 48 часов	4	12	0.03
Marenzi (68)	354	ИМ СП ST	600 мг 2р/сут или однократно двойная доза	600 мг 2р/сут или однократно двойная доза	600 мг 2р/сут или однократно двойная доза	Подъем Кр на $\geq 25\%$ до 72 часов	15 против 8*	30	< 0.001
Webb (73)	487	СКФ < 50 мл/мин/1.73м ²		500 мг внутривенно		Снижение СКФ на > 5 мл/мин/1.73м ²	23.3	20.7	0.57

Ацц – ацетилцистеин;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

р/сут – раз в сутки;

\$ - Ацц, применяемый перорально если не обозначено иное;

* - три группы в исследовании: стандартная доза против двойной дозы против плацебо

Кр – сывороточный креатинин;

СД – сахарный диабет;

КК – клиренс креатинина;

ИМ СП ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ

В дальнейшем оптимизм в отношении эффективности ацетилцистеина уменьшился, поскольку несколько последующих исследований (68,69,70,71,72,73) не показали значимых преимуществ ацетилцистеина по сравнению с контрольными группами (табл. 4). Поскольку назначение стандартной дозы ацетилцистеина (600 мг 2 раза в сутки перорально) не приводило к ожидаемому уменьшению частоты КИН, некоторые исследователи стали использовать более высокие дозы ацетилцистеина. В исследовании Briguori и соавт. (74), включившем пациентов с хронической болезнью почек, было выполнено сравнение стандартной (600 мг) и высокой (1200 мг) пероральной дозы ацетилцистеина, принятой дважды в день проведения контрастного исследования. Оказалось, что частота КИН была значительно меньше в группе высокой дозы (4% по сравнению с 11%, $P = 0.03$). Преимущества высокой дозы ацетилцистеина были еще более явными у больных, получивших большой объем контрастного вещества (более 140 мл). В исследовании Rapid Protocol for the Prevention of Contrast-Induced Renal Dysfunction (75) пациенты с умеренной или выраженной дисфункцией почек, отобранные для избирательных чрескожных коронарных вмешательств, для профилактики КИН получили внутривенно ацетилцистеин до вмешательства в дозе 150 мг/кг и в течение 4 часов после вмешательства в дозе 50 мг/кг. По сравнению с контрольной группой группа «быстрой профилактики» показала меньшую частоту КИН (5% против 21% в контроле, $P = 0.04$).

Мета-анализы проведенных с ацетилцистеином исследований обобщили (76,77), что ацетилцистеин может уменьшать частоту КИН, но исследования по дизайну были очень гетерогенны и их результаты непоследовательны. Поэтому следует ожидать новых исследований, которые бы уточнили сроки терапии, дозы препарата и вид введения ацетилцистеина.

Дофамин

Учитывая дилатационный эффект дофамина на сосуды почек и его способность увеличивать почечный кровоток данный препарат потенциально полезен как профилактический агент, предупреждающий развитие КИН. Эта гипотеза была оценена в нескольких исследованиях, но, как оказалось, их результаты были противоречивы. В то время как в одном исследовании (78) дофамин уменьшал рост сывороточного креатинина после введения контрастного вещества, в других исследованиях такой эффект дофамина был совсем не замечен (79), или эффект дофамина проявлялся только у больных с исходным уровнем сывороточного креатинина > 2.0 мг/дл (80). Кроме того, у больных с поражением периферических артерий, у которых развилась КИН после контрастирования, был выявлен негативный эффект дофамина (78,81).

Фенолдопам

Постсинаптические дофаминовые рецепторы относятся к семейству GPCR –рецепторов, сопряженных с G белком (G protein-coupled receptors), также известных как семиспиральные рецепторы. Существует, по меньшей мере, пять различных подтипов дофаминовых рецепторов — D1–5. Рецепторы D1 и D5 обладают довольно значительной гомологией и сопряжены с белком GS, который стимулирует аденилатциклазу, вследствие чего их обычно рассматривают совместно как D1-подобные рецепторы. Остальные рецепторы подсемейства подобны D2 и сопряжены с Gi-белком, который ингибирует аденилатциклазу, вследствие чего их объединяют под общим названием D2-подобные рецепторы.

Фенолдопам является селективным агонистом постсинаптических D1-подобных рецепторов, и вызывает, как системную, так и почечную артериолярную вазодилатацию. Поэтому при его применении не происходит ухудшения перфузии почек, несмотря на снижение системного АД. В экспериментах на животных фенолдопам показал свою способность противостоять

снижению почечного кровотока и уменьшению СКФ после введения контрастных веществ (82). Обсервационные исследования продемонстрировали низкую частоту КИН у пациентов из групп высокого риска при использовании фенолдопама (19,83,84). В двойном слепом, плацебо контролируемом, рандомизированном исследовании комбинация фенолдопама с гидратацией по сравнению с одной лишь гидратацией привела к увеличению почечного кровотока с уменьшением сывороточного креатинина через 72 час после контрастирования и тенденцией к снижению частоты КИН (21 % по сравнению с 41 %, соответственно; $P = 0.14$) (85). Два других проспективных рандомизированных исследования показали обратные (негативные) результаты (86,87). В первом исследовании (86) пациенты для профилактики КИН получали только гидратацию раствором хлорида натрия (контроль), либо комбинацию гидратации раствором хлорида натрия с фенолдопамом (в дозе 0.1 мг/кг/мин в пределах 4 часов до и 4 часов после контрастирования), а третья группа получала ацетилцистеин. Частота КИН оказалась подобной в группах фенолдопама и контроля (15.7 % против 15.3 %, соответственно). Второе большое исследование Stone и соавт. (87) подтвердило отсутствие преимуществ фенолдопама. В этом двойном слепом исследовании в общей сложности 315 пациентов были рандомизированы к получению фенолдопама (0.05 мг/кг/мин с титрованием дозы до 0.1 мг/кг/мин) или плацебо на фоне гидратации раствором 0.45% хлорида натрия. Фенолдопам (или плацебо) начинали вводить за 1 час до процедуры и продолжали еще 12 часов после ее окончания. Исследование не выявило значимых различий в частоте КИН, оцениваемой до 96 часов после контрастирования (33.6 % в группе фенолдопама против 30.1 % в контроле), также как разницы в частоте гемодиализа, повторных госпитализаций и летальности до 30 суток (87).

Terstein и соавт. (88) предположили, что недостаточный эффект мог быть следствием неспособности предыдущих исследований подобрать эффективную для почек дозу фенолдопама. Они предложили вводить фенолдопам непосредственно в почечные артерии, используя раздвоенный почечный инфузионный катетер. В спланированном Terstein и соавт. (88) рандомизированном исследовании пациенты, направляемые на коронарографию, согласно перекрестному дизайну сначала получали фенолдопам внутривенно, а после периода отмывания от препарата стали получать фенолдопам интратенально. По сравнению с внутривенным введением фенолдопама его интратенальное применение было связано с значительно более высокой СКФ (73.7 ± 3.1 мл/мин против 62.6 ± 2.5 мл/мин, соответственно; $P = 0.0007$). При этом уровень фенолдопама в плазме был значительно ниже при интратенальном применении (3.3 ± 0.3 против 4.8 ± 0.3 нг/мл,

соответственно; $P < 0.0001$), также как выраженные неблагоприятные события и системная гипотония проявлялись с меньшей частотой (систолическое АД 125.5 ± 3.6 мм рт.ст. против 117.4 ± 2.8 мм рт.ст.; $P < 0.0001$).

Теофиллин

Как упоминалось ранее, несколько исследований показали причастность аденозина к отрицательному ответу почечной гемодинамики на введение контрастных веществ (89,90). Это послужило основанием для гипотезы, что антагонист аденозиновых A1-рецепторов теофиллин может предупредить снижение почечного кровотока и СКФ, индуцированного контрастными веществами. Было проведено несколько рандомизированных исследований, но их результаты оказались противоречивы. В исследовании Huber и соавт. (91) профилактическое введение 200 мг теофиллина внутривенно по сравнению с плацебо снизило частоту КИН у пациентов с хронической болезнью почек (4 % против 16 %, соответственно, $P = 0.046$). В другом исследовании Кароог и соавт. (92) 70 пациентов с сахарным диабетом были рандомизированы в две группы. Первая группа получила за 24 часа до коронарографии по 200 мг теофиллина внутривенно дважды в сутки и продолжала получать его в течение 48 часов после ангиографии, а вторая получала только плацебо. Ни у одного пациента, получавшего теофиллин, не было подъема сывороточного креатинина более чем на 25% от исходного по сравнению с 20% подъема в контрольной группе ($P = 0.017$). Частота КИН, определенная в этом исследовании как снижение СКФ более чем на 25%, была существенно меньше в группе теофиллина (3% против 31% в контроле; $P = 0.004$). Еще одно рандомизированное плацебо контролируемое исследование Kolonko и соавт. показало преимущества 165 мг теофиллина, вводимого внутривенно, по сравнению с плацебо в меньшем снижении СКФ, а также в уровне эритропоэтина в плазме и в активности ренина (93). Однако два других исследования не показали преимуществ теофиллина по сравнению с плацебо в профилактике КИН (81,89).

Антагонисты кальциевых каналов

Ранее были получены данные об изменении метаболизма кальция после введения в организм контрастного вещества и способности антагонистов кальциевых каналов уменьшать вазоспазм. На основании этого было инициировано несколько исследований эффекта антагонистов кальциевых каналов на развитие КИН. В небольшом рандомизированном исследовании у 35 пациентов СКФ не уменьшалась после введения антагониста кальциевых каналов нитрендипина при выраженном снижении у получавших плацебо (27% на 2 сутки после контрастирования, $P < 0.01$) (95). В противоположность этим данным в двух других исследованиях с антагонистами кальциевых

каналов – нитрендипином и нифедипином не было значимой разницы между исследуемыми и контрольными группами в динамике уровня сывороточного креатинина (96,97).

Простагландин Е1

Известно, что уровни простагландинов при развитии КИН снижаются. Эти данные послужили толчком для оценки профилактической роли вводимого внутривенно простагландина Е1 в предупреждении КИН (98). Двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование изучало эффект трех различных доз внутривенно вводимого простагландина Е1. Все группы больных, получавших простагландин Е1, независимо от его дозы показали по сравнению с плацебо значительно меньший подъем уровня сывороточного креатинина после контрастирования. Самый выраженный эффект был в группе больных, получивших среднюю (промежуточную) дозу простагландина (20 нг/кг/мин) (98).

Аскорбиновая кислота

Возможная роль оксидантного стресса и образования свободных радикалов в патогенезе КИН стала основанием для оценки аскорбиновой кислоты как профилактического средства. Назначение перорально аскорбиновой кислоты (3 г до контрастирования и 2 раза по 2 г после) было оценено в двойном слепом, плацебо контролируемом, рандомизированном исследовании у 231 пациента, перенесшего катетеризацию сердца (99). По определениям исследования КИН считали увеличение сывороточного креатинина на 0.5 мг/дл или 25%. Частота КИН в группе получивших аскорбиновую кислоту была существенно меньше (9% по сравнению с 20% в контроле, $P = 0.02$).

Предсердный натрийуретический пептид

Исследование роли предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), который вводился в трех различных дозах, в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании, спланированном Kurnik и соавт. (27), не выявило возможностей ПНУП в предотвращении КИН.

Гемодиализ и гемофильтрация

У больных с нарушением функции почек было проведено несколько исследований эффекта гемодиализа, выполняемого сразу после контрастных исследований, в предупреждении дальнейшего снижения почечной функции. Эти исследования показали совпадающие результаты о том, что гемодиализ как профилактическая мера не способен уменьшить частоту КИН (100,101).

Два исследования Marenzi и соавт. (102,103) изучали эффекты непрерывной гемофильтрации в профилактике КИН у пациентов с выраженной хронической почечной недостаточностью (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) по сравнению с внутривенной гидратацией. В

группе гемофильтрации частота КИН (подъем креатинина на более чем 25%) оказалась значительно меньше (5 % против 50 %, соответственно; $P < 0.001$), также как меньше была и госпитальная летальность (2 % против 14 %, соответственно; $P = 0.02$). Однако, поскольку прямой целью гемофильтрации является снижение уровня сывороточного креатинина, то трактовка результатов данных исследований о преимуществе гемофильтрации, основанная на данном критерии, весьма дискуссионна. Этот метод требует дальнейшей оценки. Среди всех механизмов, вовлеченных в процесс непрерывной гемофильтрации, возможно, управляемая гидратация в значительных объемах до контрастирования играет ключевую роль (102).

Отмена нефротоксичных препаратов и метформин

Как ранее говорилось, потенциально опасные нефротоксичные препараты должны быть отменены перед контрастным исследованием у пациентов с известным риском развития КИН. Также отмена метформина входит в общую клиническую практику перед контрастными исследованиями, поскольку риск метаболического ацидоза существенно повышается, если после контрастирования наблюдается снижение функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контраст-индуцированная нефропатия – ятрогенная патология, развивающаяся после введения в организм контрастных веществ. Прямой цитотоксический эффект почечной ткани, вызванный контрастным веществом, наряду со снижением почечного кровотока являются наиболее очевидными звеньями патогенеза КИН, в то время как другие механизмы до сих пор изучены слабо. Хотя частота КИН в общей популяции получающих контраст пациентов достаточно низка, она проявляется у значительного количества больных с имеющейся хронической болезнью почек, у пациентов с сахарным диабетом и у пожилых. Наличие нескольких факторов риска КИН увеличивает вероятность острого повреждения почек после введения контрастного вещества. В настоящее время наилучшей стратегией профилактики КИН является выявление пациентов, имеющих факторы риска, а также проведение адекватной перипроцедурной гидратации. Роль различных препаратов в профилактике КИН все еще спорна и предполагает будущие исследования. Несмотря на остающиеся разночтения в отношении степени нефротоксичности различных контрастных веществ, в настоящей клинической практике следует предпочитать изоосмолярные и низкоосмолярные контрастные вещества, строго избегая высокоосмолярных контрастных веществ у пациентов с нарушенной функцией почек.

Список литературы.

1. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989, 36, 730-740.
2. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 143-149.
3. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 1237-1242.
4. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002, 105, 2259-2264.
5. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am. J. Med.*, 1997, 103, 368-375.
6. Messana J.M., Cieslinski D.A., Humes H.D. Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren. Fail.*, 1990, 12, 75-82.
7. Katholi R.E., Woods W.T. Jr., Taylor G.J. et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, 64-71.
8. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность. В кн. Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т.1. Под ред. И.Е.Тареевой. М., Медицина, 1995, с.309.
9. Bakris G.L., Lass N., Gaber A.O. et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am. J. Physiol.*, 1990, Jan, 258 (1 Pt 2), F115-20.
10. Heyman S.N., Reichman J., Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: A role for medullary hypoxia. *Invest. Radiol.*, 1999, 34, 685-691.
11. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.*, 1998, 53, 230-242.
12. Moreau J.F., Droz D., Noel L.H. et al. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest. Radiol.*, 1980, 15(6 Suppl), S54-S60.
13. Rauch D., Drescher P., Pereira F.J. et al. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries. *Invest. Radiol.*, 1997, 32, 315-319.
14. Klaue N., Arendt T., Lins M., et al. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998, 454, 225-234.
15. Clark B.A., Kim D., Epstein F.H. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, 30, 82-86.
16. Elkayam U., Mehra A., Cohen G. et al. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, 211-215.
17. Sandhu C., Newman D.J., Morgan R. et al. The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Acad. Radiol.*, 2002, 9 (Suppl 2), S436-S437.
18. Gussenhoven M.J., Ravensbergen J., van Bockel J.H. et al. Renal dysfunction after angiography: A risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 1991, 32, 81-86.
19. Kini A.S., Mitre C.A., Kim M. et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: Effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2002, 55, 169-173.
20. Heller C.A., Knapp J., Halliday J. et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med. J. Aust.*, 1991, 155, 329-332.
21. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.*, 1995, 47, 254-261.
22. McCullough P.A., Sandberg K.R. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2003, 4(Suppl 5), S3-S9.
23. Hall K.A., Wong R.W., Hunter G.C. et al. Contrast-induced nephrotoxicity: The effects of vasodilator therapy. *J. Surg. Res.*, 1992, 53, 317-320.
24. Davidson C.J., Hlatky M., Morris K.G. et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 110, 119-124.
25. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R. et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98, 27K-36K.
26. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 95, 13-19.
27. 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, 31, 674-680.
28. Bagshaw S.M., Culleton B.F. Contrast-induced nephropathy: Epidemiology and prevention. *Minerva Cardioangiol.*, 2006, 54, 109-129.
29. Nikolsky E., Mehran R., Lasic Z. et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.*, 2005, 67, 706-713.
30. Toprak O., Cirit M., Yesil M. et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, 819-826.
31. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, 1393-1399.
32. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, 1780-1785.
33. Ahuja T.S., Niaz N., Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin. Nephrol.*, 2000, 54, 11-14.
34. Kahn J.K., Rutherford B.D., McConahay D.R. et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am. Heart J.*, 1990, 120, 533-536.
35. Rosovsky M.A., Rusinek H., Berenstein A. et al. High-dose administration of nonionic contrast media: A retrospective review. *Radiology*, 1996, 200, 119-122.
36. Alamartine E., Phayphet M., Thibaudin D. et al. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: Incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur. J. Intern. Med.*, 2003, 14, 426-431.
37. Cirit M., Toprak O., Yesil M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron. Clin. Pract.*, 2006, 104, c.20-c27.

38. 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, 51, 521-526.
39. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*, 1993, 188, 171-178.
40. McCullough P.A., Bertrand M.E., Brinker J.A. et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, 692-699.
41. Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: The RECOVER study: A randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, 924-930.
42. Mehran R. ICON-A prospective, randomized, placebo-controlled trial of ioxaglate versus iodixanol in patients at increased risk for contrast nephropathy. *Proceedings of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, 2006, 3, 10.
43. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkupati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 93, 1515-1519.
44. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B. et al. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am. J. Med.*, 1983, 74, 243-248.
45. Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 1996, 275, 1489-1494.
46. Gruberg L., Mehran R., Dangas G. et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2001, 52, 409-416.
47. Gruberg L., Mintz G.S., Mehran R. et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 1542-1548.
48. Best P.J., Lennon R., Ting H.H. et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 1113-1119.
49. Thomsen H.S., Morcos S.K. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur. Radiol.*, 2005, 15, 749-754.
50. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 2473-83.
51. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16, 31-41.
52. Gupta R., Birnbaum Y., Uretsky B.F. The Renal Patient With Coronary Artery Disease. *Current Concepts and Dilemmas*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, 1343-53.
53. Levey A.S., Coresh J., Greene T. et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, 69A.
54. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 461-70.
55. Melloni C., Peterson E.D., Chen A.Y. et al. Cockcroft-Gault Versus Modification of Diet in Renal Disease. Importance of Glomerular Filtration Rate Formula for Classification of Chronic Kidney Disease in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51, 991-6.
56. Van Biesen W., De Bacquer D., Verbeke F. et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 478-483.
57. Solomon R., Werner C., Mann D., et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1416-1420.
58. Stevens M.A., McCullough P.A., Tobin K.J. et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. *Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 403-411.
59. Taylor A.J., Hotchkiss D., Morse R.W., et al. PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction: A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*, 1998, 114, 1570-1574.
60. Trivedi H.S., Moore H., Nasr S., et al., A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin. Pract.*, 2003, 93, C29-C34.
61. Bader B.D., Berger E.D., Heede M.B. et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin. Nephrol.*, 2004, 62, 1-7.
62. Krasuski R.A., Beard B.M., Geoghagan J.D. et al. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: The OTHER CAN study. *J. Invasive Cardiol.*, 2003, 15, 699-702.
63. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 329-336.
64. 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, 291, 2328-2334.
65. Stacul F., Adam A., Becker C.R. et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98, 59K-77K.
66. 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, 343, 180-184.
67. Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 356-358.
68. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 2773-2782.
69. Azmus A.D., Gottschall C., Manica A. et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J. Invasive Cardiol.*, 2005, 17, 80-84.
70. Boccacandro F., Amhad M., Smalling R.W. et al. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2003, 58, 336-341.

71. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 298-303.
72. 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, 289, 553-558.
73. Webb J.G., Pate G.E., Humphries K.H. et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: Lack of effect. *Am. Heart J.*, 2004, 148, 422-429.
74. Briguori C., Colombo A., Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, 206-211.
75. Baker C.S., Wragg A., Kumar S. et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPPID study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 2114-2118.
76. Nallamothu B.K., Shojania K.G., Saint S. et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am. J. Med.*, 2004, 117, 938-947.
77. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 2004, 2, 38.
78. Kapoor A., Sinha N., Sharma R.K. et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure - A randomised study. *Int. J. Cardiol.*, 1996, 53, 233-236.
79. 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, 34, 1682-1688.
80. 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, 64, 432-436.
81. 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, 83, 260-263, A265.
82. Bakris G.L., Lass N.A., Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int.*, 1999, 56, 206-210.
83. Hunter D.W., Chamsuddin A., Bjarnason H. et al. Preventing contrast-induced nephropathy with fenoldopam. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, 2001, 4, 53-56.
84. Madyoon H., Croushore L., Weaver D. et al. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2001, 53, 341-345.
85. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T. et al. 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, 143, 894-903.
86. Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2002, 57, 279-283.
87. Stone G.W., McCullough P.A., Tumlin J.A. et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290, 2284-2291.
88. Teirstein P.S., Price M.J., Mathur V.S. et al. Differential effects between intravenous and targeted renal delivery of fenoldopam on renal function and blood pressure in patients undergoing cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97, 1076-1081.
89. Erley C.M., Heyne N., Rossmeier S. et al. Adenosine and extracellular volume in radiocontrast media-induced nephropathy. *Kidney Int. Suppl.*, 1998, 67, S192-S194.
90. Arend L.J., Bakris G.L., Burnett J.C., Jr. et al. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J. Lab. Clin. Med.*, 1987, 110, 406-411.
91. Huber W., Ilgmann K., Page M. et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: Controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology*, 2002, 223, 772-779.
92. Kapoor A., Kumar S., Gulati S. et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: A case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 1936-1941.
93. Kolonko A., Wiecek A., Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J. Nephrol.*, 1998, 11, 151-156.
94. 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 combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, 1146-1149.
95. Neumayer H.H., Junge W., Kufner A. et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomised clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1989, 4, 1030-1036.
96. Carraro M., Mancini W., Artero M. et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11, 444-448.
97. Khoury Z., Schlicht J.R., Como J. et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy*, 1995, 15, 59-65.
98. Sketch M.H., Jr., Whelton A., Schollmayer E. et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Ther.*, 2001, 8, 155-162.
99. Spargias K., Alexopoulos E., Kyrzopoulos S. et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 2004, 110, 2837-2842.
100. 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, 111, 692-698.
101. Lehnert T., Keller E., Gondolf K. et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13, 358-362.
102. Marenzi G., Lauri G., Campodonico J. et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am. J. Med.*, 2006, 119, 155-162.
103. Marenzi G., Marana I., Lauri G. et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1333-1340.