

Сравнение рентгеноконтрастных препаратов по нефротоксичности: результаты рандомизированного исследования.

Д.П. Дундуа¹, А.М. Бабунашвили, Д.С. Карташов, Ю.В. Артамонова, С.А. Дроздов, К.В. Былов, З.А. Кавтеладзе
 Центр Эндохирургии и Литотрипсии, Москва, Россия

Селективная ангиография и рентгеноконтрастная компьютерная томография с введением контрастных веществ (КВ) применяется в практической медицине повсеместно. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в разработке КВ, они обладают рядом неблагоприятных эффектов, в том числе нефротоксичностью. КВ порой вызывают преходящую дисфункцию почек, которую называют контраст-индуцированной нефропатией (КИН), которая иногда может прогрессировать и приводить к хронической почечной недостаточности. Предотвращение КИН остается актуальной, т.к. хроническая почечная недостаточность ухудшает прогноз больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (1,2). Известно, что при эндоваскулярных вмешательствах, вводится большой объем КВ, нежели при диагностических процедурах, что повышает риск развития КИН.

Мы сравнивали нефротоксичность изосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных веществ, применяемых в интервенционной кардиологии и ангиологии с целью определения наиболее безопасного КВ. Мы также оценивали эффективность мер профилактики и лечения КИН, отслеживали ближайший и отдаленный прогноз больных после эндоваскулярных вмешательств с применением различных КВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки рандомизировано 300 больных, поступивших в отделение сердечно-сосудистой хирургии ЦЭЛТ для проведения эндоваскулярного вмешательства по поводу ИБС, стенозирующего атеросклероза периферических, сонных и почечных артерий, аневризмы аорты

Из исследования исключено 37 пациентов: 7 больных, у которых в период госпитализации проводилось повторное эндоваскулярное вмешательство; 6 больных - из-за неполноценных лабораторных данных; 6 больных, которые были недоступны для наблюдения в отдаленном периоде. 18 больных, которым накануне эндоваскулярного вмешательства проводили диагностическое исследование, вошли в отдельную группу сравнения.

263 пациента были распределены в 4 группы в зависимости от используемого КВ: группы Йодиксанола (Визипак) - 60 пациентов; Йогексола (Омнипак) - 70 пациентов, Йоверсола (Оптирей) - 67 пациентов и Йопромида (Ульравист) - 66 пациентов. 130 пациентам проводилась ангиопластика и эндопротезирование коронарных артерий, 133 пациентам - ангиопластика и стентирование периферических, сонных артерий, почечных артерий и аорты.

КИН квалифицировали как повышение уровня сывороточного креатинина (СК) на 25% и более от исходного уровня в течение 48 часов после интраартериального введения КВ, при отсутствии других очевидных причин почечной дисфункции.

Из исследования исключались больные с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком, больные, находящиеся на гемодиализе, регулярно получающие нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики цефалоспоринового ряда, метформин, петлевые диуретики, цитостатики. В исследование не включали больных с анемией (исходный уровень гемоглобина менее 100 г/л), с переливанием крови в период госпитализации, беременных женщин, а также больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года.

Уровень СК определялся в венозной крови натощак на автоматическом биохимическом анализаторе. Для изучения почечной функции в динамике рассчитывали клиренс креатинина с учетом возраста и веса пациентов по формуле Кокрофта-Гоулта (Cockcroft-Gault).



Рис. 1. Распределение больных по группам после рандомизации.

¹Адрес для переписки:

Д.П. Дундуа

Многопрофильная клиника ЦЭЛТ

Отделение сердечно-сосудистой хирургии.

Москва, 111 123, Шоссе Энтузиастов, д. 62

тел. (495) 305 34 04, факс(495) 305 69 35

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Статья получена 25 февраля 2010 г.

Принята в печать 05 марта 2010 г.

$$\text{РКК} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{Вес (кг)} \times \text{К}}{\text{Креатинин Плазмы (мкмоль/л)}}$$

где РКК - расчетный клиренс креатинина, постоянная К равна 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин.

Нормальным считали уровень (РКК) выше 60 мл/мин. Почечная дисфункция (ПД) определялась как снижение РКК ниже 60 мл/мин.

Для обеспечения идентичности условий сравнения применяли КВ с одинаковым содержанием йода. С этой целью использовали Йогексол (Омнипак-300), Йоверсол (Оптирей-300) и Йопромид (Ультравист-300) – с содержанием йода 300 мг/мл и для Йодиксанол (Визипак-320) с содержанием йода 320 мг/мл. КВ предварительно не подогревались.

Осложнения в течение госпитального периода: острая почечная недостаточность с олиго- и анурией (диурез менее 20 мл в час), острый инфаркт миокарда (повышение уровня КФК или МВ КФК более, чем в 3 раз от исходных значений, типичная динамика ЭКГ), острая сердечная недостаточность, острая сосудистая недостаточность – стойкое снижение систолического артериального давления < 90 мм рт.ст., требующее инотропной поддержки более 1 часа, острое нарушение мозгового кровообращения с очаговой неврологической симптоматикой, критическая ишемия нижней конечности с ультразвуковыми и ангиографическими признаками снижения кровотока, любое состояние, связанное с вмешательством, удлиняющее срок госпитализации. **Осложнениями в месте доступа** считали появление пульсирующей гематомы, артериовенозного соустья, наружного или ретроперитонеального кровотечения, тромбоза артерии. «Большие» и «малые» кровотечения квалифицировали по TIMI.

Осложнения в отдаленном периоде: прогрессирование ПД в виде повышения уровня СК, хронической почечной недостаточности, гемодиализа, «большие» и «малые» кровотечения. К осложнениям также относились случаи повторной госпитализация по поводу основного заболевания.

Методы профилактики КИН и сопутствующее лечение. Всем больным перед эндоваскулярной процедурой рекомендовали принимать жидкости без ограничений. За 2 часа до вмешательства начинали в/в инфузию изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/мин, которую продолжали в течение 24 ч. У больных с застойной сердечной недостаточностью скорость введения жидкости уменьшали вдвое. При исходно повышенном уровне креатинина с целью профилактики КИН дополнительно вводили N-ацетилцистеин (АЦЦ) 2400 мг в сутки до и после вмешательства. Всем больным назначалась двойная антиагрегантная терапия клопидогрелем

и аспирином. Проводилось лечение основного заболевания в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

Первичная конечная клиническая точка – частота КИН и прогрессирующей почечной дисфункции в группах сравнения.

Вторичные конечные клинические точки: смертность в течение периода наблюдения, суммарные случаи повторной госпитализации, реваскуляризации, кровотечений, прогрессирующей ПД и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Статистический анализ. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Для описания всего массива данных производился расчет средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов, относительных величин. Для анализа данных использовали методы непараметрической статистики. Для оценки значимости различий данных в группах применялись метод χ^2 , метод Краскела-Уолиса, тест Вилкоксона. Сопоставление значения признака на разных этапах динамического наблюдения проводилось с использованием рангового дисперсионного анализа по Фридмену (Friedman ANOVA). Для изучения взаимосвязи между признаками использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Характер зависимости риска наступления КИН от значений различных предикторов определялся с помощью нелинейного регрессионного анализа – логистической регрессии. Кроме того, производился расчет отношения правдоподобия и прогностической ценности развития КИН. Критический уровень значимости Р при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Полученные результаты. Большинство из 263 больных составляли мужчины - 209 пациентов (79,5%). Распределение больных по полу было примерно одинаковым и группы по этому признаку достоверно не различались (значение критерия $\chi^2 = 1,11$).

Подавляющее большинство больных поступило в отделение с ведущим клиническим диагнозом ИБС (130 пациентов) и хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей (122 пациента). Больные с ИБС и периферическим атеросклерозом равномерно распределялись по группам сравнения (Табл. 1). В единичных случаях эндоваскулярные вмешательства выполнялись у больных с острым инфарктом миокарда, аневризмой аорты и каротидным стенозом. Группы были сопоставимы по основным параметрам, таким, как возраст, пол, основное и сопутствующее заболевание, по количеству тяжелых сопутствующих заболеваний, таких, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, и по частоте почечной дисфункции до начала вмешательства, индексу массы тела ($P > 0,05$). (Табл. 1 и 2).

Таблица 1. Исходные клинические данные больных.

Диагноз	Группы			
	Йодиксанол N=60	Йогексол N=70	Йоверсол N=67	Йопромид N=66
ИБС, стенокардия				
Стабильная	21 (35%)	25 (36%)	21 (31%)	24 (36%)
Нестабильная	5 (8%)	7 (10%)	9 (13%)	7 (11%)
ОИМ:				
Q-образующий	1 (1,5%)	2 (3%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Q-необразующий	1 (1,5%)	2 (3%)	1 (1,5%)	2 (3%)
ХАН 2 ст	6 (10%)	6 (8,5%)	9 (13%)	7 (11%)
3 ст	10 (16%)	13 (18,5%)	10 (15%)	13 (20%)
4 ст	11 (18%)	13 (18,5%)	14 (21%)	10 (15%)
Стенозы сонных артерий	2 (3%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Реноваскулярная АГ	1 (1,5%)		1 (1,5%)	
Аневризма аорты	2 (3%)	1 (1,5%)		1 (1,5%)
Разница между группами больных недостоверна ХАН – хроническая артериальная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия.				

Группы достоверно не различались по характеру основного и сопутствующего заболеваний. Примерно одна треть больных страдала сахарным диабетом второго типа, у половины больных отмечалась артериальная гипертензия (Табл. 2). Больные с исходной ПД были равномерно распределены по группам. Согласно дисперсионному анализу, с применением теста ANOVA, группы по этому показателю не различались (Табл. 3).

Таблица 2. Характеристики больных в группах сравнения.

Данные	Йодиксанол N=60	Йогексол N=70	Йоверсол N=67	Йопромид N=66
Возраст	59,9±11,1	61,4±9,8	61,5±11,3	58,35±11,1
ИМТ (кг/м ²)	28,8±4,5	32,4±5,5	29,1±4,9	29,0±4,0
Диабет	20 (33%)	25 (35%)	23 (34%)	22 (33%)
АГ	32 (53%)	35 (50%)	34 (51%)	36 (55%)
Почечная дисфункция исходно N (%)	22 (36,7%)	25 (35,7%)	23 (34,3%)	20 (30,3%)
Средний уровень СК исходно (мкмоль/л)	105,3±34,9	99,9±22,1	101,0±24,8	98,2±0,0

У половины больных - 133 из 263 (50,5%) - вмешательства проводили трансрадиальным доступом, у остальных 130 использовали бедренный доступ. Больные, которым вмешательства производились бедренным доступом, равномерно распределялись по группам.

Таблица 3. Сравнение групп по объему вводимого КВ.

Количество КВ	Йодиксанол N=60	Йогексол N=70	Йоверсол N=67	Йопромид N=66
Средний объем (мл)	278,2±130,4	326,8±137,5	276,7±130,6	285,2±123,4
Объем в 95% ДИ (мл)	244,5	294,1*	244,8	254,8
Минимум (мл)	100	100	80	100
Максимум (мл)	950	800	700	650
Объем КВ / ИМТ	9,66	10,01	9,54	9,83
Разница между группами не достигает достоверной значимости. *P=0,08 ДИ - доверительный интервал, КВ – контрастное вещество, ИМТ – индекс массы тела кг,см ²				

Непосредственный успех при чрескожных коронарных вмешательствах составил 98,5%. Непосредственный успех при периферической ангиопластике достигнут у 100 из 112 больных (89,2%). У 4 больных отмечались «большие» кровотечения, требующие кровезамещения (2 случая в группе Йодиксанола и по 1 случаю в группах Йогексола и Йопронида). «Малые» кровотечения отмечались у 10 пациентов. На госпитальном этапе было 2 летальных исхода.

Частота КИН в сравниваемых группах. КИН на вторые сутки отмечалась у 9 (3,4%) пациентов. На третьи сутки повышение уровня креатинина на 25% от исходного отмечено у 14 (5,3%) пациентов. Та же закономерность наблюдалась внутри каждой группы. Всего за 2 суток у 18 пациентов из 263 отмечалась повышение уровня СК выше нормальных значений, что составляет 6,8%, а повышение на 25% от исходного отмечали у 17 (частота КИН 6,4%).

Сравнение групп показало, что на вторые сутки КИН отмечалась у 3 (5,0%) больных в группе Йодиксанола, у 2 (2,9%) в группе Йогексола, у 2 (3,0%) в группе Йоверсола и у 4 (5,9%) - в группе Йопронида. По росту уровня креатинина на вторые сутки разницы между группами не выявлено (Рис.2). На третьи сутки КИН отмечалась у 4 пациентов (6,6%) в группе Йодиксанола, у 3 (2,8%) - в группе Йогексола, у 3 (4,5%) в группе Йоверсола и у 7 (10,6%) в группе Йопронида. разницы между группами не выявили, P = 0,45.

Больных с исходной почечной дисфункцией было 90: 22 в группе Йодиксанола, 25 в группе Йогексола, 23 в группе Йоверсола и 20 в группе Йопронида. На третьи сутки КИН отмечалась у 6 из них (6,7%). В группе Йодиксанола подобных случаев было 3 (13,6%), в группах Йогексола – 2 (8,0%), 1 (4,3%) случай отмечен в группе Йоверсола и ни одного случая в группе Йопронида (Рис. 3). Анализ показывает, что группы не различались по частоте развития КИН у этих пациентов (критерий χ^2 Пирсона 3,22, P = 0,36).

РКК точнее отражает фильтрационную функцию почек. У 90 больных с исходной дисфункцией почек во всех группах средний РКК повышался в течение 3 суток, достигая максимальных значений к третьим суткам. В целом введение контрастного вещества у большинства больных не ухудшало почечный клиренс.

В группах Йодиксанола и Йоверсола у больных со сниженным исходным клиренсом креатинина произошло статистически значимое повышение уровня расчетного клиренса на вторые сутки. По этим показателям достоверной разницы между группами не выявлялось (по критерий — 1,6, метод Краскела-Уолиса, P=0,66). В группе Йоверсола к третьим суткам уровень РКК достоверно вырос по сравнению с исходным (Рис. 4).

Учитывая, что тенденции в группах были схожи и разницы между ними не обнаружено, мы провели анализ динамики РКК у всех больных. Если

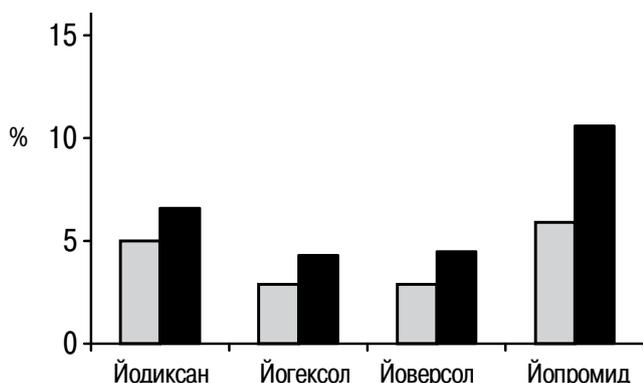


Рис. 2. Частота КИН (в процентах) на вторые (светлые столбцы) и третьи сутки (темные столбцы) в группах сравнения.

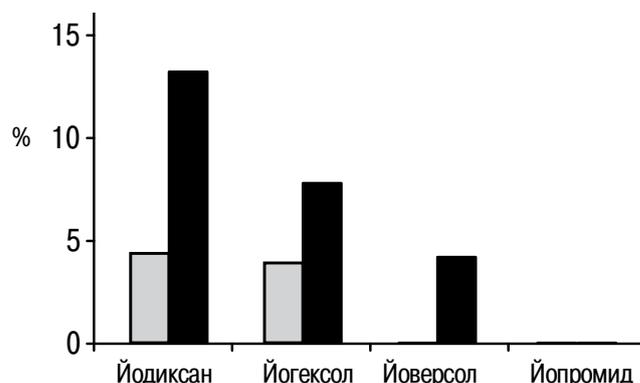


Рис. 3. Частота КИН у больных с почечной дисфункцией на вторые (светлые столбцы) и третьи сутки (темные столбцы).

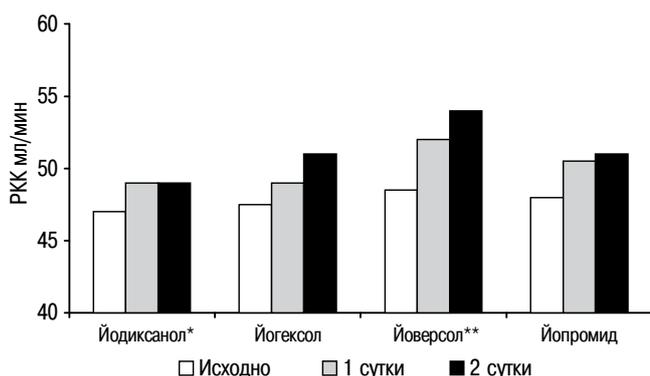


Рис. 4. Динамика расчетного клиренса креатинина (РКК) в сравниваемых группах. Статистически значимый рост в группах Йодиксанола* ко 2-м суткам ($P=0,03$) и Йоверсола** ко 2-м ($P=0,01$) и 3-м суткам ($P=0,03$).

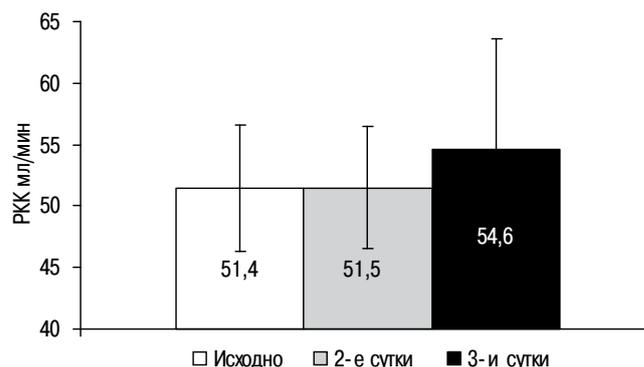


Рис. 5. Динамика расчетного клиренса креатинина (РКК) у больных с исходно сниженным клиренсом и нормальным уровнем креатинина на сыворотке. Достоверный прирост к 3-м суткам по сравнению с исходным ($P=0,03$).

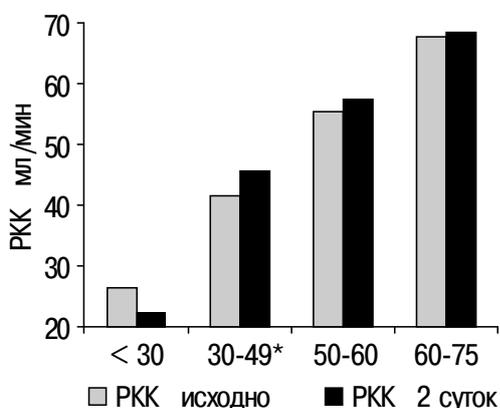


Рис. 6. * Достоверный прирост, $P=0,001$ (тест Вилкоксона).

сравнивать всех больных с исходно сниженным РКК, но с нормальным уровнем сывороточного креатинина – условно больных можно обозначить как подгруппу со скрытой почечной дисфункцией (всего 45 пациентов), – то у них на третьи сутки происходит достоверное увеличение уровня РКК, т.е. улучшение почечной функции (Рис. 5).

Если проанализировать динамику РКК в каждой подгруппе, то оказывается, что достоверный прирост РКК отмечался только в подгруппе 39 пациентов с умеренным снижением РКК от 30 до 59 мл/мин (Рис. 6).

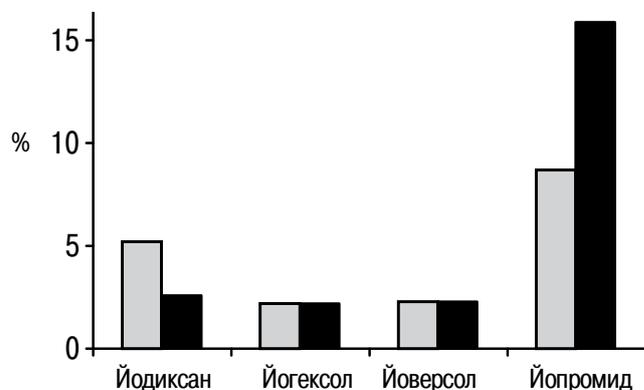


Рис. 7. Частота КИН у больных с нормальной функцией почек на вторые и третьи сутки (светлые и темные столбики). Несмотря на большую частоту КИН в группе Йопромид, разница с другими группами недостоверна.

У больных без ПД случаи КИН были единичными. В группе Йодиксанола к третьим суткам был 1 больной с КИН, в группе Йогексола – 1, в группе Йоверсола – 2 и 7 пациентов было в группе Йопромид (Рис. 7).

Что же касается расчетного клиренса креатинина, то в группе Йодиксанола отмечалось незначительное его снижение на 2-е сутки по сравнению с исходным уровнем, без существенных изменений на 3-и сутки. Хотя снижение РКК ко 2-м суткам было статистически достоверным (значение $P=0,004$), в абсолютных цифрах оно было незначимым (с 80,8 мл/мин до 77,6 мл/мин, табл. 4). На 3-и сутки РКК практически не менялся.

Таблица 4. Динамика расчетного клиренса креатинина (РКК) на вторые (РКК 2-е сутки) и третьи (РКК 3-и сутки).

Название контрастного вещества (n)	РКК исходно (мл/мин)	РКК 2-е сутки (мл/мин)	РКК 3-и сутки (мл/мин)
Йодиксанол (38)	87,8±4,2	84,3 ±3,8	83,4 ±4,0*
Йогексол (45)	82,8±2,4	79,6 ±2,1*	81,4 ±2,4
Йоверсол (43)	86,8±3,6	85,1±3,6	87,6±4,0*
Йопромид (46)	88,9±3,1	86,2±3,0	85,2±3,3

* Достоверное изменение по сравнению с исходным РКК, P < 0,05.

В группе Йоверсола отмечалось статистически значимое увеличение РКК к 3-м суткам - с 86,8 мл/мин до 87,6 мл/мин (Табл. 6). Этим группа Йоверсола отличалась от остальных групп (разница статистически достоверна при парном сравнении с группой Йопромида и Йогексола).

На рис. 8 представлена динамика РКК у всех больных с ПД и всех больных с нормальной функцией почек. Видно, что расчетный уровень клиренса у больных с исходно низкими цифрами статистически значимо повысился на 3-и сутки наблюдений. Уровень РКК у больных с исходно нормальными цифрами достоверно снизился к этому же времени. При сравнении динамики РКК с применением критерия Мак-Немара, различий между группами не выявлено (Рис. 8). Однако как видно из рисунка, значения РКК у больных с ПД ниже 60 мл/мин остается в пределах низких значений, а в группе с нормальной функцией почек оно превышает уровень 60 мл/мин.

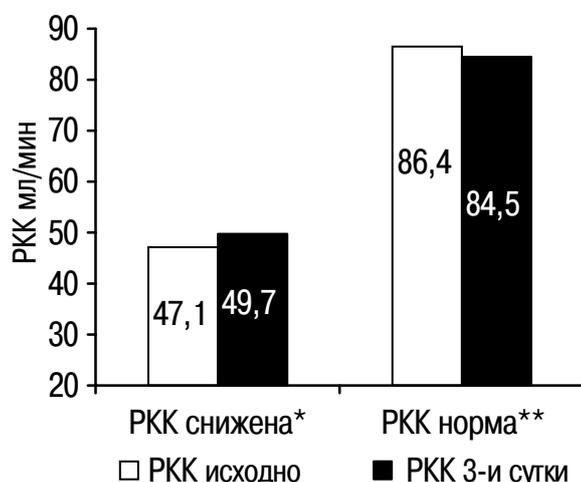


Рис. 8. Динамика РКК у больных со сниженным (слева) и нормальным клиренсом (справа) исходно и на 3-и сутки (РКК 2). * P=0,017 ** P=0,046.

Почечная функция у больных с двумя вмешательствами в течение одной госпитализации. 18 пациентов, которые не вошли в основные группы, и которым проводили рентгеноконтрастное исследование накануне эндоваскулярного вмешательства, составили отдельную группу сравнения.

По клиническим характеристикам больные этой группы не отличались от основной когорты больных, вошедших в группы сравнения. В дан-

ной группе 7 (35%) болели сахарным диабетом, у 9 (50%) отмечалась АГ, 5 (28%) пациентов имели исходную почечную дисфункцию. РКК в среднем по группе составлял 92,2±2,5 мл/мин, средний уровень СК был равен 102,0±22,8 мкмоль/л. Различие между пациентами этой группы и всеми остальными состояло в том, что у них дважды вводили КВ в течение суток.

Меры профилактики и их влияние на частоту развития КИН. Как указывалось выше, в нашем исследовании гидратация (в/в введение изотонического раствора хлорида натрия) являлась универсальным средством профилактики КИН.

Таблица 5. Изменение расчетного клиренса креатинина в зависимости от способа профилактики КИН.

Группа	Профилактика	Прирост РКК спустя 1 сутки (мл/мин)	Прирост РКК спустя 2 суток (мл/мин)
Йодиксанол	Гидратация+АЦЦ	1,59	2,56*
	Гидратация	-3,2	-3,9
Йогексол	Гидратация+АЦЦ	0,37	2,21
	Гидратация	-2,1	-1
Йоверсол	Гидратация+АЦЦ	3,14	5,46*
	Гидратация	-0,7	3,1*
Йопромид	Гидратация+АЦЦ	2,26	1,36
	Гидратация	-2,6	-3,3

*P < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Больным с исходным повышением уровня СК дополнительно вводили АЦЦ. Результаты сравнения этих двух групп представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, преимущественной тенденцией в динамике клиренса креатинина при применении АЦЦ вместе с гидратацией было его увеличение, достоверно значимое в группах Йодиксанола и Йоверсола. В то же время, при применении только гидратации преимущественно наблюдалось снижение РКК (отрицательные значения разницы), за исключением группы Йоверсола, где РКК нарастал.

Влияние КВ на исходы эндоваскулярных вмешательств. По клиническим исходам в госпитальном периоде группы не различались.

В группе Йодиксанола был 1 случай острой почечной недостаточности, потребовавший заместительной терапии в течение 2 суток, с восстановлением фильтрационной функции почек в течение 1 недели. В этой же группе был 1 смертельный исход от полиорганной недостаточности у больного с повторным эндоваскулярным вмешательством в течение суток, с кровопотерей, потребовавшей кровезамещения. В группе Йогексола осложнений в госпитальном периоде не было. В группе Йоверсола был 1 смертельный исход от острой сердечно-сосудистой недостаточности, а в группе Йопромида летальных исходов не было (рис. 9).

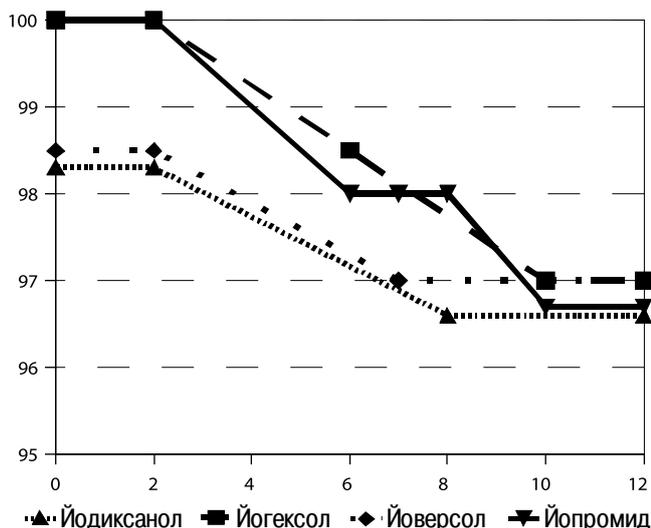


Рис. 9. Выживаемость (в процентах) без осложнений в сравниваемых группах в течение 12 месяцев наблюдения.

В течение 1 месяца наблюдения в группе Йодиксанола была 1 повторная госпитализация с повторным вмешательством, в группе Йогексола 1 контрольное ангиографическое исследование, в группе Йоверсола 1 случай прогрессирования ХПН, без гемодиализа, а в группе Йопромиды 1 повторная госпитализация по поводу рецидива основного заболевания.

За время наблюдения до 1 года в группе Йодиксанола был 1 случай прогрессирующей почечной недостаточности с гемодиализом и смертельным исходом. В группе Йогексола было 2 смертельных исхода от сердечно-сосудистых причин. В группе Йоверсола был 1 случай прогрессирующей хронической почечной недостаточности, со смертельным исходом от желудочно-кишечного кровотечения, а в группе Йопромиды было 2 смертельных исхода от сердечно-сосудистых причин. Группы статистически не различались по «жестким» конечным клиническим точкам в госпитальном периоде и в течение 1 года после вмешательств. В каждой группе было по 2 госпитализации для повторных вмешательств по поводу основного заболевания (Рис. 10).

По летальности в госпитальном периоде в течение 1 месяца и 12 месяцев группы достоверно не различались. Общее число неблагоприятных исходов было небольшим и статистически достоверной разницы между группами сравнения не получено.

Прогностическая значимость КИН. Многовариантный анализ показывает, что если исходный уровень СК в пределах нормальных значений, а значение РКК выше 75 мл/мин, то риск развития КИН минимальный.

У 4 больных, у которых в дальнейшем развилась острая или хроническая почечная недостаточность, за двое суток после вмешательства

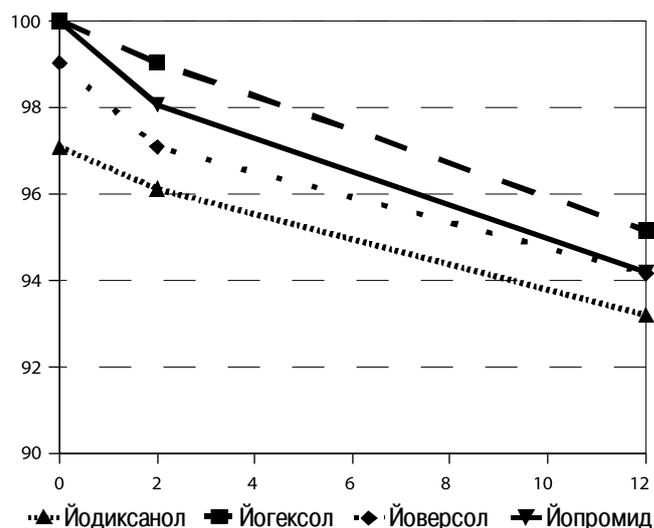


Рис. 10. Выживаемость, повторные вмешательства и гемодиализ (в процентах) в сравниваемых группах в течение 12 месяцев наблюдения.

отмечалась КИН, однако у большинства больных с КИН (всего 14) дальнейшее течение заболевания было неосложненным. Прогностическая ценность в предсказании дальнейшего ухудшения почечной функции равна, в данном случае:

$$4/4+14=4/18=22,2\%$$

Повышение уровня СК более чем на 50% от исходного отмечалось у 2-х из 4 больных, у которых в дальнейшем развилась острая или хроническая почечная недостаточность. В этом случае прогностическая ценность повышения СК высока и равна

$$2/(2+2)=2/4=50\%$$

Еще большую прогностическую ценность имеет повышение уровня СК более чем на 40 мкмоль/л (0,45 мг/дл). Хроническая почечная недостаточность (с необходимостью гемодиализа) развилась у 3-х больных из 4-х, у которых отмечалось повышение СК более чем на 40 мкмоль/л. Прогностическая ценность данного признака равна

$$3/(1+3)=3/4=75\%.$$

Согласно анализу логистической регрессии, повышение уровня СК ≥ 40 мкмоль/л являлось важнейшим предиктором неблагоприятного исхода.

Риск КИН в зависимости от различных предикторов также изучался с помощью нелинейного регрессионного анализа, который продемонстрировал ассоциативную связь между факторами риска и частотой развития КИН. По нашим данным факторами риска КИН по степени убывания значимости оказались: исходный уровень СК более чем 170 мкмоль/л, РКК менее 30 мл/мин, объем КВ более 500 мл, возраст старше 70 лет и сахарный диабет. Менее значимыми факторами риска оказались: ИМТ менее 25, мужской пол, застойная сердечная недостаточность, умеренное снижение РКК (50-60 мл/мин).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи с широким распространением рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения, применением их в амбулаторной практике и экстренной помощи, с неизбежным старением населения возрастает и риск развития КИН (3-7).

По нашим данным, сточки зрения частоты индуцируемой КИН изоосмолярное КВ Йодиксанол не имеет преимуществ перед низкоосмолярными КВ Йогексолом, Йоверсолом и Йопромидом, что в целом согласуется с большинством исследований последних лет, посвященных сравнению двух типов КВ (8), за исключением ранних исследований по сравнению Йодиксанола с Йогексолом, в которых доказаны преимущества изоосмолярного КВ (9).

Менее половины больных в нашем исследовании имели ПД до эндоваскулярного вмешательства. Кроме того, критерием КИН мы считали повышение уровня СК на 25% и более от исходного. Возможно, что на наши заключения повлияло применение более жестких критериев для определения КИН (повышение СК на > 0,5 ммоль/л), применяемых в других исследованиях (3, 10), включение больных не только с компрометированной почечной функцией.

Наши данные противоречат устоявшемуся представлению о неизбежности преходящего ухудшения скорости клубочковой фильтрации в ответ на введение КВ, особенно при почечной дисфункции (11,12,13).

Объяснить это противоречие можно тем, что большинство больных с ПД в нашем исследовании имели умеренное снижение РКК, мы очень активно использовали гидратацию в течение длительного времени и большие дозы АЦЦ, в то время как в других, особенно ранних работах, профилактике КИН не уделялось столь пристальное внимание. Кроме того, следует отметить, что «улучшение» почечной функции было относительным, т.к. средние значения РКК оставались ниже уровня 60 мл/мин.

Известно, что повторное введение КВ повышает риск развития КИН и почечной недостаточности (14-16). Наше сравнение показало, что в данной группе не было случаев КИН (доверительный интервал относительно частот в группах включал ноль). По динамике РКК и уровню креатинина разницы между данной группой и другими пациентами из всех групп также не было. Вероятно, более длительная, чем в основных группах больных, гидратация, проводимая в группе повторного вмешательства, позволила избежать развития КИН.

Наши данные согласуются с данными других авторов об эффективности АЦЦ в профилактике КИН (17-20). Вероятно, что применение АЦЦ позволило избежать снижения РКК у больных с компрометированной почечной функцией, т.к. по всем основным параметрам (возраст, наличие сахарного диабета, распространенность

атеросклеротического поражения) в этой группе было больше больных с факторами риска КИН. Вопрос о необходимости применения АЦЦ во всех случаях введения КВ, остается открытым.

В целом, в наших наблюдениях госпитальный и отдаленный прогноз больных был благоприятным. В других исследованиях, в которых отслеживался прогноз больных, непосредственные и отдаленные исходы заболевания были менее благоприятными (19-23). Возможными причинами различий с нашими наблюдениями стали включение больных преимущественно с почечной дисфункцией, почти исключительно с ИБС, часто с острым коронарным синдромом, а также разные протоколы, применяемые для профилактики КИН в этих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из наших данных, мы пришли к заключению, что современные изоосмолярное и низкоосмолярные контрастные вещества – Йодиксанол, Йогексол, Йоверсол и Йопромид – не различаются по частоте контраст-индуцируемой нефропатии. При нормальной и умеренной сниженной функции почек контраст-индуцированная нефропатия возникает менее чем в 10% случаев. У большинства больных с умеренной почечной дисфункцией применение Йоверсола и Йодиксанола не приводит к дальнейшему ухудшению функции почек.

Повышение уровня СК на 25% от исходного после эндоваскулярного вмешательства существенно не влияет на прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в то время как повышение уровня СК на 50% от исходного или 40 ммоль/л после эндоваскулярного вмешательства прогностически неблагоприятный признак и с высокой степенью вероятности предсказывает неблагоприятное событие в течение 1 года после вмешательства.

Выполнение простых и доступных мер по профилактике КИН (адекватная гидратация и применение антиоксидантов) позволяет избежать ухудшения почечной функции даже у больных с исходной почечной дисфункцией и при введении больших объемов контрастных веществ.

Список литературы.

1. 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.
2. Rihal C. S., Textor S. C., Grill D. E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002, 105,2259-2264.
3. 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.

4. Nikolsky E., Mehran R., Lasic Z., et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.*, 2005, 67,706.
5. Liss P., Persson P. B., Hansell P., et al. Renal failure in 57925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low osmolar contrast media. *Kidney Int.*, 2006,70(10),1811-1817.
6. Кармазановский Г.Г., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Современные рентгеноконтрастные вещества и нефропатия: как снизить риск развития почечной недостаточности? *Медицинская визуализация*, 2007, 1, 135-144.
7. Solomon R.J., Mehran R., Natarajan K., et al. The relationship of contrast-induced nephropathy to long-term adverse events: Is it cause and effect? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 4, 1162–1169.
8. M. Reed, P.I Meier, U.U. Tamhane, et al. The Relative Renal Safety of Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.*, 2009,2,645–54.
9. McCullough P.A., Bertrand M.E., Brinker J.A., Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006,48,692–9.
10. Solomon R., Natarajan M.K., Doucet S. et al. The CARE (Cardiac Angiography in RENally Impaired Patients) study: A randomized, double-blind trial of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *Circulation*, 2007,115, 3189-3196.
11. 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, 320,143-152.
12. Lautin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H., et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: A comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am. J. Roentgenol.*, 1991, 157,59-65.
13. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.*, 2005, 68,14-22.
14. Barrett B.J., Parfrey P.S., Vavasour H.M. et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int.*, 1992, 41, 1274-1279.
15. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int.*, 1998, 53, 230-242.
16. Weisbord S.D., Palevsky P.M. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J. Intensive Care Med.*, 2005,20,63-75.
17. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the pre-vention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004,15,251-60.
18. 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.
19. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 2006,354,2773-82.
20. Bagshaw S.M., Ghali W. A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 2004,2,38-49.
21. Levy E., Viscony C.M., Horwitz R. I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 1996,275,1489-1494.
22. Gruberg L., Mintz G., 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.
23. Aspelin P., Aubry P., Fransson S. G., et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348,491-499.