

ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ РЕНТГЕНКОНТРАСТНОЇ НЕФРОПАТІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. І. Бардаченко¹, О. В. Курята¹, Л. А. Бардаченко²

¹Кафедра госпітальної терапії № 1 та профпатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

²КЗ «Обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»

Адреса для листування: Бардаченко Н. І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

9, вул. Дзержинського, Дніпропетровськ, 49044

ВСТУП

Попри значні успіхи сучасної медицини в лікуванні пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС), ця патологія посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності, інвалідизації та смертності дорослого населення України [2]. Одним із основних методів діагностики атеросклерозу коронарних артерій є рентгеноконтрастна коронарографія (КГ), впровадження якої зробило можливим оцінку ступеня коронарного стенозу [4, 5]. Протягом останніх 30 років значно збільшилося застосування рентгеноконтрастних засобів (РКЗ) при проведенні ангиографічних досліджень. Враховуючи основний шлях елімінації РКЗ через нирки, і незважаючи на використання нових і менш нефротоксичних препаратів, зберігається висока частота побічних проявів, одним з яких є рентгеноконтрастна нефропатія (РКН) [1, 9]. Викликана РКЗ нефропатія проявляється гострим порушенням ниркової функції протягом 48–72 год після внутрішньосудинного введення контрасту, і характеризується підвищенням концентрації креатиніну (Cr) в сироватці крові більше ніж на 25 % (за шкалою RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) або у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2010) [11], тобто збільшення рівня креатиніну понад 10 %, в порівнянні з початковим, за відсутності альтернативної причини [6, 9].

Частота випадків РКН широко варіює залежно від діагностичних критеріїв, які використовуються в її визначенні, і процедури застосування РКЗ. Встановлено, що частота РКН залежить від багатьох факторів, найбільш значущим з яких є ступінь порушення функції нирок. Так, у пацієнтів з нормальною функцією нирок РКН розвивається рідко — у 0–5 % випадків [12]. За даними Е. М. Levy та співавторів, які проаналізували результати дослідження (комп'ютерна томографія голови та органів, кардіальна та периферична ангиографія) більш ніж у 16 тис. пацієнтів, РКН виявлена у 1,0 % пацієнтів ($n = 174$). В іншому великому епідеміологічному дослідженні [5] РКН діагностована в середньому у 14,5 % пацієнтів, але її частота відрізнялася значною варіабельністю (від 0 до 90 %) в залежності від наявності факторів ризику, особливо попереднього порушення функції нирок, цукрового діабету, класу і обсягу РКЗ. Так, якщо у пацієнтів з цукровим

діабетом при незначному зниженні функції нирок частота нефропатії становила 9–40 % випадків, то при її значному порушенні вона збільшувалась до 50–90 % [6].

Слід відзначити, що в більшості випадків рентгеноконтрастне дослідження є плановою процедурою, і клінічна значущість проблеми гострого порушення функції нирок, що розвивається після застосування РКЗ, може бути зведена до мінімуму при виявленні пацієнтів групи ризику [1].

Незважаючи на чисельність досліджень щодо РКН, на сьогодні механізми, що лежать в основі гострої ниркової недостатності, пов'язаної із застосуванням РКЗ, до кінця не з'ясовані, але, наймовірніше, вони включають декілька патогенетичних ланок. Припускають, що РКН виникає в результаті синергічної комбінації прямого токсичного ефекту РКЗ на каналцеві епітеліальні клітини, порушення ниркової гемодинаміки з медулярною ішемією і преренальних факторів ризику [1, 6]. Було встановлено, що введення контрасту викликає в нирках двофазні гемодинамічні зміни, транзиторну короточасну вазодилатацію зі збільшенням ниркового кровотоку і подальшу більш тривалу вазоконстрикцію зі зниженням кровотоку [6]. Поломка нормального фізіологічного балансу виникає в результаті великого гіперосмотичного навантаження юкстагломерулярного апарату [1, 7] або може бути викликана ефектами контрастної речовини на системні медіатори зі збільшенням активності ниркових вазоконстрикторів (вазопресин, ангіотензин II, допамін-1, ендотелін і аденозин) та зменшенням активності ниркових вазодилаторів (оксид азоту та простагландини) [6]. У результаті розвивається інтраренальна гіпоксія, яка безпосередньо пов'язана з гемодинамічними змінами. В останні роки в регуляції внутрішньоклубочкової гемодинаміки велика увага приділяється ендотелій-релаксуючому фактору, еквівалентному молекулі оксиду азоту (NO). Дані літератури свідчать, що вплив інгібіторів синтезу NO призводить до значного зниження ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на тлі системної гіпертензивної реакції. Навпаки, активатори синтезу NO сприяють підвищенню внутрішньоклубочкового тиску і ШКФ шляхом розслаблення тону аферентної артеріоли. Крім того, була доведена здатність NO впливати на скоротливість мезангіума і тим

самим впливати на коефіцієнт ультрафільтрації та ШКФ в кожному окремому нефроні [1, 12]. У низці досліджень одним з причинних факторів називається ендотелін-1. Однак клінічне дослідження антагоніста ендотелінових рецепторів не показало їх протективний ефект [1]. Існує точка зору, згідно з якою судинні події, що виникають після призначення РКЗ, головним чином, вторинні по відношенню до їх прямих ниркових ефектів. Вважають, що ендogenous вазодилататори — простагландини та NO — безпосередньо не залучені в ниркові гемодинамічні ефекти РКЗ. Проте внутрішньониркова продукція цих вазодилататорів важлива в підтримці перфузії і постачанні кисню в медулярну тканину, яка неадекватно забезпечена киснем. У ситуаціях, де порушений синтез цих посередників, збільшується пошкодження нирки РКЗ [1].

Незалежно від виду первинного ураження в нирках відбуваються адаптаційні гемодинамічні, біохімічні, клітинні та молекулярні зміни, які призводять до ремоделювання тубулоінтерстиційної тканини з можливим виникненням нефросклерозу [6].

L-аргінін — умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Він був вперше ідентифікований у 1886 р., а 9 років по тому було встановлено, що L-аргінін є продуктом гідролізу білків, його структура остаточно встановлена у 1910 р. [3]. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), таким чином запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгінину — потужного ендogenous стимулятора оксидантного стресу.

Враховуючи вищезазначене, залишається відкритим питання про необхідність проведення профілактичної терапії РКН [1, 8].

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування L-аргінину для профілактики ниркових ускладнень у хворих із хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС), які підлягають рентгенконтрастним методам дослідження.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 20 хворих на ХІХС та рівнем ШКФ 60–90 мл/хв/1,73м² у віці від 40 до 81 року (середній вік — $(62,7 \pm 2,34)$ року), яким, згідно клінічних протоколів, проводилось коронарографічне дослідження на базі ендovasкулярного відділення КЗ «Обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» (м. Дніпропетровськ). Чоловіки склали 61,9 % (13 осіб), жінки — 38,1 % (8 осіб).

Для визначення впливу L-аргінину на функціональний стан нирок методом адаптивної рандомізації пацієнти були розділені на 2 групи. В основну групу увійшло 10 пацієнтів, яким до введення РКЗ проводили інфузію L-аргінину (за 6–12 год до проведення КГ внутрішньовенно крапельно вводили L-аргінін (Тівортін, Юрія-Фарм, Україна) у дозі 4,2 г/100 мл; інші 10 пацієнтів, яким не призначали L-аргінін, склали групу порівняння.

У проспективний аналіз включені: оцінка функціонального стану нирок за допомогою оцінки рівня Cr у сироватці крові колориметричним методом та розрахунку ШКФ за загальноприйнятою формулою Cockcroft-Gault, визначення факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань за рекомендацією ESC і факторів ризику ураження нирок (ERA-EDTA).

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на рекомендації Української асоціації кардіологів [2] та міжнародні рекомендації по діагностиці та лікуванню ІХС, гіпертонічної хвороби (ГХ) та хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів [10]. Стадію ГХ оцінювали за характером ураження органів-мішеней за класифікацією (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.). У дослідження не залучались хворі на гострий коронарний синдром, інфаркт міокарду, яким виконувалась первинна та рятувальна ангіопластика, хворі з гострими порушеннями ритму, гострою серцевою недостатністю, ІV ФК стенокардії та серцевої недостатності.

Ангіографічне дослідження коронарних судин проводилось на апараті «Inegris-3000» (Німеччина) на базі ендovasкулярного центру за участі підготовленого спеціаліста з питань ендovasкулярної кардіохірургії згідно вимог протоколу [3]. Під час проведення коронарографічного дослідження хворих на ХІХС, спеціальний катетер вводився через пунктовану стегнову артерію із застосуванням спеціалізованих змодульованих катетерів окремо для лівої та правої вінцевих артерій (методика Джадкінса). Використовували низькоосмолярні РКЗ у дозі, яка не перевищувала 350 мл речовини на дослідження, що, у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2010), забезпечує найбільш оптимальний режим безпеки щодо нирок [11].

Статистичну обробку проводили з використанням пакету програм STATISTICA® v.6.1 for Windows (StatSoft Inc.). У випадках нормального закону розподілу даних відповідно до критерію Колмогорова-Смірнова статистичні дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та стандартної похибки середньої (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження достовірних відмінностей клінічних показників між групами хворих на ХІХС не виявлено (таблиця).

На 2-гу добу після рентгенконтрастного дослідження у пацієнтів групи порівняння збільшення Cr більше ніж на 25 % від початкового стану не відмічали, збільшення понад 10 % виявили у 2 (20 %)

Таблиця — Клінічна характеристика хворих на ХІХС на початку дослідження

Показник	Основна група (n = 10)	Група порівняння (n = 10)
Стать:		
чоловіки	6 (60 %)	7 (70 %)
жінки	4 (40 %)	3 (30 %)
Вік, роки	62,6 ± 3,04	64,3 ± 3,45
Артеріальний тиск, мм рт. ст.		
систоличний	140,17 ± 3,93	143,44 ± 4,27
діастолічний	79,06 ± 3,48	85,83 ± 2,42
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,28 ± 0,87	30,98 ± 1,12
Цукровий діабет: є	2 (20 %)	2 (20 %)
немає	8 (80 %)	8 (80 %)
Перенесений гострий інфаркт міокарду	7 (70 %)	6 (60 %)
Cr, мкмоль/л	116,10 ± 7,46	114,05 ± 11,18
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	71,30 ± 3,44	71,70 ± 3,69

хворих, збільшення до 10 % — у 4 (40 %), у решти (40 %) осіб рівень показника або не змінився або дещо знизився (рис. 1). У пацієнтів основної групи (з попереднім застосуванням L-аргініну) дія РКР була менш агресивною. Після коронарографічного дослідження також в жодному випадку рівень Cr не перевищив 25 % від вихідної величини, у 2 (20 %) хворих він підвищився понад 10 %, у 3 (30 %) — підвищився до 10 %, у 5 (50 %) — не змінився або знизився.

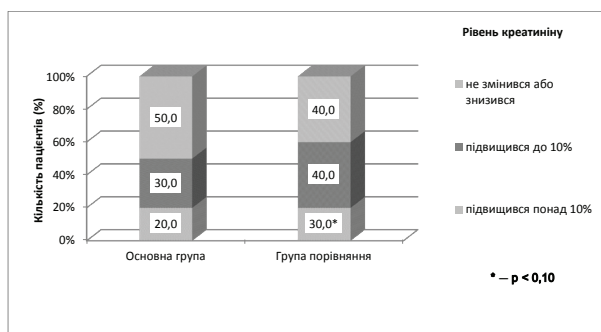


Рисунок 1 — Розподіл пацієнтів із ХІХС за частотою підвищення рівня Cr після проведення КГ

Використання L-аргініну зумовило більш позитивну динаміку Cr у пацієнтів основної групи (середній рівень Cr знизився на 2,67 % — з (116,10 ± 7,46) до (113,00 ± 8,55 мкмоль/л) в порівнянні із звичайною тактикою проведення КГ без попереднього введення даного препарату у хворих групи порівняння (середній рівень Cr збільшився лише на 0,04 % — з (114,05 ± 11,18) до (114,10 ± 10,05) мкмоль/л) (рис. 2). ШКФ у пацієнтів основної групи також дещо збільшилась (з (71,30 ± 3,44) до (75,30 ± 6,29) мл/хв/1,73м²), тоді як у хворих групи порівняння зменшилась (з (71,70 ± 3,69) до (69,00 ± 3,71) мл/хв/1,73м²).

Введення L-аргініну не супроводжувалося побічними ефектами з боку суб'єктивного стану хворого, функціонального стану нирок.

Згідно літературних даних, загальну роль у розвитку РКН відіграють осмолярність, об'єм і повторне застосування через короткий інтервал часу РКЗ [6]. Високий ступінь в'язкості зменшує ШКФ та медулярну оксигенацію, перешкоджає току сечі, що в свою чергу призводить до затримки контрастної речовини в нирках (рис. 3).

Якщо РКЗ має бути призначений при наявності невідкоригованого фактору ризику або такого, що не може бути відкоригованим, необхідно проводити моніторинг рівня Cr сироватки крові з розрахунком ШКФ до та через 48–72 год після процедури обстеження. Якщо призначення контрасту вважають необхідним у пацієнтів з високим ризиком (ЦД та/або попередня ниркова недостатність), найбільш важливо використовувати гіпоосмолярні (Йогексол) або ізоосмолярні (Йодиксанол) РКЗ, які понижають ризик РКН у порівнянні з високоосмолярними контрастами [5]. При цьому необхідно застосовувати контраст у мінімально ефективній кількості та при розрахунку враховувати масу тіла і рівень Cr у сироватці крові пацієнта. Слід зазначити, що згідно рекомендацій Guidline ESC, для запобігання розвитку РКН, об'єм введеного РКЗ не має перевищувати 350 мл (4 мл/кг) [6]. Це диктує необхідність суворого дотримання правил розрахунку кількості РКЗ. Профілактична терапія РКН класифікується в залежності від представлених клінічних доказів на 3 рівні: добре аргументована, з суперечливими і з обмеженими доказами.

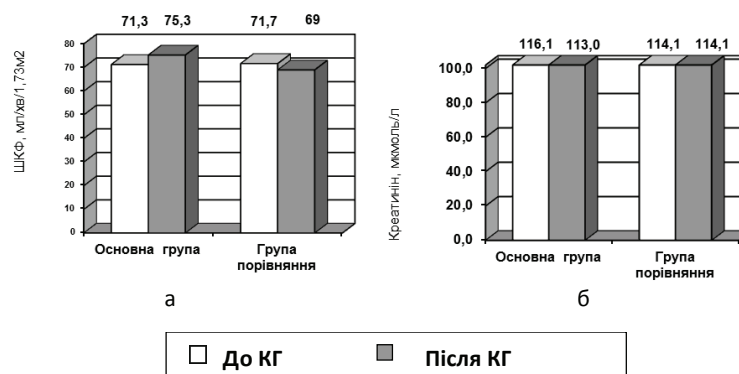


Рисунок 2 — Динаміка середнього рівня ШКФ (а) і Cr (б) у сироватці крові хворих із ХІХС



Рисунок 3 — Патогенез РКН

Згідно Guidline ESC, усім пацієнтам з хронічною хворобою нирок, яким планується проведення ангіографічних методів дослідження, рекомендовано внутрішньовенне введення ізотонічного розчину за 12 год до процедури та на протязі 24 год після неї з метою запобігання розвитку РКН [6].

Адекватна гідратація перед процедурою рентгеноконтрастного дослідження є найбільш простою і ефективною превентивною мірою, що доказано у великих дослідженнях, які включали внутрішньовенну гідратацію в клінічних протоколах при оцінці використання різних профілактичних режимів РКН [6]. Проте в останні роки в низці клінічних досліджень встановлено роль антиоксидантних засобів (ацетилцистеїну і аскорбінової кислоти) у попередженні РКН, що відноситься до терапії з суперечливими клінічними доказами [6]. N-ацетилцистеїн (N-acetylcysteine) — похідне незамінної амінокислоти метіоніну, що містить сірку і входить до складу низки харчових продуктів (наприклад, тваринного білка і бобів). Профілактична дія N-ацетилцистеїну (N-АЦЦ) обумовлена його прямим вазодилатуючим ефектом на судини нирки, який попереджає погіршення ниркової гемодинаміки, і антиоксидантним ефектом, що запобігає прямому оксидативному пошкодженню тканин. Доведено, що N-АЦЦ запобігає окисленню ліпопротеїдів низької щільності, розриває дисульфідні зв'язки в молекулі ліпопротеїну і тим самим розщеплює і інактивує його. Дія N-АЦЦ була вивчена в популяції пацієнтів з помірним і високим ризиками, включаючи ЦД, підвищений базальний рівень Сг та об'єм введеної речовини. У кількох проспективних рандомізованих дослідженнях найкращий профілактичний ефект N-АЦЦ досягнутий у пацієнтів з попередньою нирковою недостатністю [6]. Незважаючи на те, що кращий ефект N-АЦЦ спостерігався у пацієнтів, які отримали низькі дози контрасту, в недавніх дослідженнях з використанням високих доз контрасту отримані суперечливі результати. L. Diaz-Sandoval та співавтори [6] встановили позитивний ефект N-АЦЦ з використанням великих доз контрасту при

катетеризації серця. Водночас, в інших дослідженнях, які порівнюють ефект розчину хлориду натрію, N-АЦЦ або спільного застосування хлориду натрію і N-АЦЦ істотних відмінностей у частоті РКН не було виявлено [6].

У проспективному дослідженні ефективності препарату у 354 хворих в перші 12 год розвитку ІМ з підйомом сегменту ST і вихідними значеннями ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² і фракції викиду ≤ 40 %, було показано, що найефективніше N-АЦЦ запобігав розвитку РКН при застосуванні у високій дозі [6]. Зокрема, відношення шансів розвитку РКН в контрольній групі (плацебо) склало 2,60 (p=0,007) порівняно зі стандартною дозою N-АЦЦ (600 мг внутрішньовенно перед втручанням і по 600 мг всередину 2 рази на добу протягом 48 год) і 5,78 (p < 0,001) — для високих доз препарату (1200 мг внутрішньовенно, потім всередину по 1200 мг 2 рази на добу в ті ж терміни, загальна доза — 6000 мг).

Збільшення в популяції кількості хворих з нирковою патологією, цукровим діабетом, а також широке впровадження інтервенційних втручань на коронарних артеріях ставить задачу пошуку нових шляхів впливу на кардіо-ренальну вісь з метою попередження розвитку РКН. З цих позицій ендотеліальна дисфункція, на нашу думку, може розглядатися як мішень впливу, як в ініціації розвитку захворювань серця і нирок, так і в моніторингу ефективності лікування. В зв'язку з чим представлено нами дослідження з використанням L-аргініну для попередження РКН у хворих з ХІХС на тлі ризику розвитку нефрологічних ускладнень може бути перспективним й імовірно потребує продовження.

ВИСНОВКИ

Таким чином, одержані дані свідчать, що профілактичне введення L-аргініну у дозі 4,2 г/100 мл за 6–12 год до проведення КГ запобігає підвищенню рівня Сг крові та зниженню ШКФ після інтервенційних методів дослідження з використанням ізоосмолярного РКЗ, що обґрунтовує доцільність

такої лікувальної тактики при проведенні КГ хворим на ХІХС для профілактики можливих ускладнень з боку нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия. (Ч. I. Эпидемиология, факторы риска, патофизиология) / Г. В. Волгина // Радиология-практика. — 2007. — № 6. — С. 42–53.
2. Коваленко В. М., Лутай М. І., Сіренко Ю. М. Асоціація кардіологів України. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. — 2008.
3. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В. А. Слободський // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 5 (73). — С. 40–43.
4. Соколов Ю. Н. Отдаленные результаты перкутанных коронарных вмешательств у больных с хронической ишемической болезнью сердца / Ю. Н. Соколов // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 3. — С. 23–35.
5. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association / W. G. Austen, J. E. Edwards, R. L. Frye [at al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 51. — P. 5–40.
6. Goldenber I. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies / I. Goldenber, S. Matetzky // CMAJ. — 2005. — Vol. 172 (11). — P. 1461–1471.
7. Morcos S. K. Webb JAW and members of contrast media safety committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: A consensus report / S. K. Morcos, H. S. Thomsen // Eur. Radiol. — 1999. — Vol. 9. — P. 1602–1613.
8. Prevention of radiographic contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine / M. Tepel, M. van der Giet, C. Schwarzfeld [et al.] // N. Eng. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 180–184.
9. Rezkalla S. H. Contrast Nephropathy / S. H. Rezkalla // Clinical Medicine. — 2003. — Vol. 1 (4). — P. 301–304.
10. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 21. — P. 1527–1560.
11. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 2501–2555.
12. Thomsen H. S. Contrast media and the kidney. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines / H. S. Thomsen, S. K. Morcos // British Journal of Radiology. — 2003. — Vol. 76. — P. 513–518.