# КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА НЕФРОПАТИЯ – ДИАГНОЗА, ПРЕВЕНЦИЯ И КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

И. Петрова и Е. Трендафилова

*Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София*

# CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY – DIAGNOSIS, PREVENTION AND CLINICAL OUTCOMES

I. Petrova And E. Trendafilova

*Clinic of Cardiology, National Heart Hospital – Sofia*

***Резюме.*** *Контраст-индуцираната нефропатия (КИН) е широко разпространен и клинично значим проблем при пациентите, които са подложени на инвазивни процедури, изискващи контрастни вещества. Основният рисков фактор за развитието на КИН е предшестваща бъбречна дисфункция, особено в комбинация със захарен диабет. В основата на превенцията стои подходящата рискова стратификация, интравенозната хидратация с физиологичен серум или натриев бикарбонат, преустановяването на нефротоксичните медикаменти, използването на ниско- или изоосмоларни контрастни вещества и редуцирането на приложената доза. Въпреки че приложението на ацетилцистеин е широко разпространено, то остава недоказано ефективно. Нарастващият брой проучвания демонстрира силна връзка на КИН с последващи сериозни нежелани краткосрочни и дългосрочни събития като смъртност, увеличен болничен престой, прогресия на бъбречното заболяване и увеличаване на здравните разходи. Предстои да се докаже дали КИН е причина или просто лош прогностичен маркер за тяхното настъпване.*

***Ключови думи:*** *контраст-индуцирана нефропатия, контрастни вещества, превенция, клинични последици*

***Summary.*** *Contrast-induced nephropathy (CIN) is a widely recognized and clinically significant problem in patients undergoing invasive procedures that require contrast administration. The major risk factor for developing CIN is preexisting renal dysfunction, particularly in association with diabetes. The cornerstone of prevention is appropriate risk stratification, intravenous hydration with normal saline or sodium bicarbonate, withholding of nephrotoxic medications, use of low or isoosmolar contrast, and contrast dose reduction. Although N-acetylcysteine administration is popular, it remains unproven. A growing number of studies demonstrating strong associations of CIN with serious, adverse short and long-term outcomes as mortality, prolonged hospitalization, progression of kidney disease and increased healthcare expenditures. It should be proven if CIN is the reason for these outcomes or just a poor prognostic marker for their occurrence.*

***Key words****: contrast-induced nephropathy; contrast media; prevention; clinical outcomes*

## Дефиниция на контраст-индуцираната нефропатия

Острата бъбречна недостатъчност (ОБН) е често срещано и сериозно, но потенциално лечимо състояние. Дори минималната редукция на бъбречната функция, която настъпва остро, води до сериозна прогноза впоследствие. Ранното установяване и лечение на ОБН може да доведе до подобряване на дългосрочните последици. Две сходни дефиниции (RIFLE [Risk Injury Failure Loss of kidney function End-stage kidney disease] и AKIN [Acute Kidney Injury Network]), базирани на серумния креатинин и часовата диуреза, бяха предложени и валидирани за определяне на ОБН. За целите на клиничната практика

различните научни разработки и обществено здраве обаче има необходимост от една-единствена обобщаваща дефиниция. Според препоръките на Международното дружество по нефрология ОБН се дефинира като едно от следните [1]:

Повишаване на серумния креатинин с ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 μmol/l) в рамките на 48 часа; или

- Повишаване на серумния креатинин с ≥ 1,5 пъти спрямо изходния, което е известно или се предполага да е настъпило през последните 7 дни; или
- Часова диуреза < 0,5 ml/kg/h за 6 часа.

Очаквайки валидирането на бъдещите биомаркери, което ще позволи много по-точно сравнение и интегриране на контраст-индуцираната ОБН в цялостната рамка на ОБН, Международното дружество по нефрология предлага да се използват същите критерии за дефиниране на контраст-индуцирана нефропатия (КИН), както при другите форми на ОБН, т.е. промени в серумната концентрация на креатинина и часовата диуреза. Според Работната група няма патофизиологични или епидемиологични причини дефиницията и стадирането на контраст-индуцираната ОБН да се различават от критериите на RIFLE/AKIN. Трябва обаче да се подчертае, че дори в Клиничното ръководството за ОБН, издадено от същото дружество през 2012 г., за термина КИН се приема широко разпространената в литературата дефиниция, която се определя като нарастване на серумния креатинин с ≥ 0,5 mg/dl (≥ 44 μmol/l) или като 25% увеличение спрямо изходните стойности в рамките на 48 часа след радиологична процедура. Тази дефиниция също така и неоспоримо корелира с предсказването на големите нежелани събития след перкутанни коронарни интервенции (ПКИ) при клиничните проучвания [2].

Дружеството по урогенитална радиология използва същата дефиниция, но промените в креатинина трябва да настъпят до 3 дни от вътресъдовото приложение на контрастно вещество и при липса на друга етиологична причина за ОБН [3]. Трябва да се знае, че при малко от случаите пиковото увеличение на серумния креатинин може да се наблюдава в рамките на 5 дни след контрастното приложение. Едно интересно проспективно проучване [4] показва, че процентната промяна в серумния креатинин 12 часа след приложението на контраст спрямо изходните стойности е най-добрият предиктор за КИН (P < 0,001). Увеличаване на неговата стойност с 5% има 75% сензитивност и 72% специфичност за ранно улавяне на КИН, с площ под кривата (AUC) 0,80 и относителен риск (OR) от 7,37 (95% CI 3.34-16.23). Освен това тези 12-часови изходни стойности силно корелират с развитието на бъбречно увреждане в рамките на 30 дни (P = 0,002; сензитивност 87%, специфичност 70%; AUC 0,85; OR 13.29; 95% CI 2.91-60.64).

### Епидемиология

Имайки предвид споменатите проблеми с дефиницията на КИН, не е изненадващо, че нейната докладвана в литературата честота варира значително, в зависимост от използваната дефиниция, популацията пациенти и изходните рискови фактори. Влиянието на различните дефиниции върху честотата на КИН може да бъде илюстрирано чрез резултатите от регистъра "Оксилан" [5]. В него КИН била дефирана като нарастване на серумния креатинин с > 0,5 mg/dl (> 44 μmol/l) или като увеличаване на серумния креатинин с > 25%, или като понижаване на скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) с > 25%, или като комбинация от изброените три дефиниции. В изследваната популация изходният серумен креатинин бил 1.12 ± 0.3 mg/dl (99 ± 26.5 mmol/l) и 24% имали СГФ < 60 ml/min. Честотата на КИН била съответно 3,3% (нарастване на серумния креатинин с > 0,5 mg/dl/ – > 44 μmol/l); 10,2% (увеличаване на серумния креатинин с > 25%); 7,6% (понижаване на СГФ с > 25%) и 10,5% (комбинация от всички показатели).

Приема се, че при пациенти с нормална бъбречна функция, дори при наличието на захарен диабет (ЗД), рискът от КИН е нисък (1-2%) [6]. Честотата обаче може да достигне 25% при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане или при наличието на определени рискови фактори, като например комбинация от хронично бъбречно заболяване

(ХБЗ) и захарен диабет, хронична сърдечна недостатъчност (СН), напреднала възраст и съпътстващо приложение на нефротоксични медикаменти [7]. Според литературата КИН се описва като третата по честота причина за нововъзникнала ОБН при хоспитализирани пациенти (след намалената бъбречна перфузия и нефротоксичните медикаменти) и отговаря за 11% от тези случаи [8].

Понастоящем в световен мащаб при различни радиологични изследвания се прилагат милиони дози от контрастни вещества вътресъдово [9, 10]. Повечето от тези изследвания се провеждат сред амбулаторна популация, която не се нуждае от специални превантивни мерки. Нарастваща е обаче употребата на контрастни вещества сред възрастната популация пациенти, много от които имат ХБЗ и захарен диабет – основните рискови фактори за КИН. Ето защо от най-голямо значение е да се провежда скрининг на популацията за риска от КИН.

## Рискови фактори и условия за развитие на КИН

Предшестващото нарушение на бъбречната функция е най-важният рисков фактор спрямо всички други фактори за развитието на КИН [11] поради което сериозно се препоръчва скрининг едновременно за остро и хронично бъбречно заболяване. Няма категорична граница под каква стойност на СГФ рискът от КИН рязко се увеличава. Според Клиничното ръководство на Международното дружество по нефрология се препоръчва при всички стабилни пациенти да се използва СГФ [12]. Работната група за контраст-индуцирана ОБН [13] се съгласи, че рискът става клинично значим, когато изходната концентрация на серумния креатинин е ≥ 1,3 mg/dl (≥ 115 μmol/l) при мъже и ≥ 1,0 mg/dl (≥ 88,4 μmol/l) при жени, което е еквивалент на СГФ < 60 ml/min/1,73 $m^2$. Брус и сътр. [14], сравнявайки контроли и пациенти, на които е приложено контрастно вещество, демонстрират, че честотата на „истинската" ОБН става значителна само когато изходната серумна концентрация на креатинина е > 1,8 mg/dl (≥ 159 μmol/l). Работната група за контраст-индуцирана ОБН [13] препоръчва особено внимание за редуциране на риска от КИН да се отделя при пациенти с изходна СГФ < 60 ml/min/1,73 $m^2$. В светлината на поскорошна информация тази граница вероятно може да бъде понижена до < 45 ml/min/1,73 $m^2$.

Освен предшестващо бъбречно заболяване с нарушения на бъбречната функция, други рискови фактори за развитието на КИН са захарният диабет, артериалната хипертония, хроничната сърдечна недостатъчност, напредналата възраст, загубата на вътресъдов обем, хемодинамичната нестабилност, съпътстващата употреба на нефротоксични медикаменти, големият обем или високият осмоларитет на използваното контрастно вещество [11, 15]. Въпреки че има съмнение дали захарният диабет сам по себе си е независим рисков фактор при пациенти с ХБЗ, той играе ролята на мултиплициращ риска фактор [16]. Метаболитният синдром, предиабетът и хиперурикемията са идентифицирани като нови рискови фактори за КИН, докато употребата на медикаменти като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ инхибитор) или ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ), наличие на бъбречна трансплантация, захарен диабет при нормална бъбречна функция, нискоосмоларни контрастни вещества, мултиплен миелом, женски пол и цироза са класифицирани като несигурни рискови фактори за КИН [17]. Има противоречиви данни за влиянието на АСЕ инхибиторите или АРБ, но като цяло в моментга няма достатъчно доказателства, за да се препоръча преустановяването на тези медикаменти преди приложението на контрастно вещество. Когато е възможно, трябва да се отложи приложението на контрастно вещество при пациенти с циркулаторен колапс или хронична СН, докато техният хемодинамичен статус се коригира. Повторни контрастни изследвания трябва да бъдат отложени за след 48 часа при пациенти без рискови фактори за КИН и след 72 часа при тези със захарен диабет или предшестваща хорнична бъбречна дисфункция. Ако се развие остро бъбречно нарушение след приложение на контрастно вещество, то повторно такова изследване трябва да се отложи, докато нивата на серумния креатинин не се върнат до изходните стойности [18]. Съпътстваща нефро-

токсична медикация, включваща например нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аминогликозиди, амфотерицин Б, високи дози бримкови диуретици и противовирусни медикаменти като ацикловир и фоскарент, е за предпочитане да бъде спряна. Едно проучване, при което се използва т.нар. протокол на форсирана еуволемичена диуреза, включващ манитол и фуроземид, показва сигнификантно покачване на риска от КИН в тези случаи [19]. Може да се препоръча избягването на такава стратегия и за предпочитане е спирането на терапията с фуроземид преди ангиография.

***Таблица 1.*** *Рисков модел за КИН при перкутанни коронарни интервенции [22]*

| **Рисков фактор** | **Брой точки** |
|---|---|
| Хипотония | 5 |
| Интраортна балонна контрапулсация (IABP) | 5 |
| Хронична сърдечна недостатъчност | 5 |
| Възраст > 75 години | 4 |
| Анемия | 3 |
| Захарен диабет | 3 |
| Обем на контрастното вещество | По 1 за 100 ml |
| Серумен креатинин > 1,5 mg/dl (≥ 132,6 μmol/l) | 4 |
| или | |
| Скорост на гломерулна филтрация < 60 ml/min/1,73 $m^2$ | 2 за 40-60<br>4 за 20-39<br>6 за < 20 |

Повечето рискови фактори за КИН могат да бъдат идентифицирани от анамнезата и физикалния преглед, като рискът нараства експоненциално с увеличаването на броя на наличните рискови фактори [20]. Валидирани модели за предсказване на риска, използващи пациентски и процедурни рискови фактори за оценка на КИН, бяха разработени за пациенти, подложени на перкутанни коронарни интервенции [21, 22]. Един от най-широко разпространените е рисковият модел на Мехран, представен на табл. 1. Общата честота на КИН при развитието на условията от представения модел била 13,1%, варирайки съответно от 7,5% за ниския скор (≤ 5 точки) до 57,3% за високия скор (≥ 16 точки). Следователно честотата на КИН нараства експоненциално с увеличаването на рисковия скор. Тези модели могат да помогнат в оценката на рисковете от процедурата и избора на профилактични интервенции, както и при характеризирането на пациентите в проучванията за КИН.

### Патофизиология на КИН

Най-обобщено КИН може да се разглежда като редукция на бъбречната функция вследствие на токсичното действие на вътресъдови контрастни вещества. Патофизиологията ѝ е мултифакторна и все още ненапълно изяснена. Поне пет механизъма могат да участват в патогенезата на КИН и накратко могат да се представят, както следва:

**1. Директна токсичност на контрастното вещество върху тубулните епителни клетки.** Контрастното вещество повишава осмоларитета на тубулната течност, тъй като се филтрира свободно и не се абсорбира в бъбрека. Тубулните клетки, изложени на високото осмотично натоварване, започват да имат нарушен вътреклетъчен транспорт и енергиен метаболизъм. В тях се развиват цитопатологични промени, наречени „осмотична нефроза", които варират от вакуолизация на тубулните клетки до тяхната некроза [23].

**2. Контрастното вещество предизвиква нарушение в бъбречната микросъдова хемодинамика.** Проучванията, изследващи промените в кръвотока в бъбречните артерии, които са изложени на контрастно въздействие, показват първоначално повишаване на бъбречния кръвоток с последващата му продължителна редукция [24]. Това може да е резултат от контраст-индуцирано повишение на интратубулното налягане, водещо до намаляване на бъбречния кръвоток; директен вазоконстрикторен ефект на контрастното вещество върху гладкомускулните клетки; повишена активация на тубуло-гломерулната обратна връзка вследствие на повишената тубулна осмоларност или ефект от контраст-индуцирано освобождаване на няколко ендогенни вазоконстриктора като

аденозин и ендотелин [23]. Редукцията на бъбречния кръвоток, за съжаление, засяга основно външната част на медулата, която е особено чувствителна на исхемия поради нейната висока метаболитна активност [24]. Исхемията очевидно се задълбочава от нарушената микросъдова авторегулация, която се наблюдава при пациенти с артерилна хипертония и захарен диабет.

**3. Токсичност вследствие на реперфузия и свободни радикали.** Свободните радикали се освобождават при последваща реперфузия, което също допринася за бъбречните увреди. Тъй като антиоксидантният резерв е намален при възрастни пациенти, както и изходният оксидативен стрес е повишен при ХБЗ или диабет, това прави тези групи пациенти особено вулнерабилни [24].

**4. Токсичност вследствие на възпаление.** Подобно на други тъкани бъбречните паренхимни увреди могат да бъдат влошени от контраст-индуцирано активиране на каскадата на комплемента и освобождаване на възпалителни цитокини [24].

**5. Токсичност вследствие на тубулна обструкция.** За преципитирането на вътретубулните протеини, индуцирано от контрастното вещество, се предполага също, че участва в патогенезата на КИН. Контрастните вещества, обаче не успяха да предизвикат преципитиране на Там-Хорсфал протеина in vitro и няма доказателства в подкрепа на тази теория от клиничните проучвания [23, 24].

Аналогично, въпреки че някои проучвания докладват масивно преципитиране на белтъка на Бенс-Джоунс при пациенти с миелом, рискът от това е намален с новата генерация контрастни вещества и хидратация [23, 25, 26].

Обобщено осмалиритетът, както и вискозитетът и йонните особености на контрастните вещества участват в нефротоксичността. Трябва да се подчертае, че КИН остава диагноза на изключването с оскъдни хистопатологични находки. Следователно необичайна част от дефинираната като КИН остра бъбречна недостатъчност може да се дължи на различна етиология, като например холестеролови или тромбоемболични емболи, перипроцедурна хипотония или интерстициални нефрити вследствие на различни механизми.

### Ход на заболяването и лечение

Повечето случаи на КИН са самоограничаващи се. Серумният креатинин типично нараства в рамките на 1 до 3 дни след инвазивната процедура, достига своя пик на 4-5-и ден и се връща към изходните стойности в периода от 7 до 14 дни [27, 28]. По-тежките случаи на КИН обаче могат да бъдат свързани с по-бавно достигане на пика на серумния креатинин и по-бавно връщане към някакво стабилно състояние, което може да отговаря на стойности, надвишаващи изходните. Тези случаи могат да се представят с олигурия. При малка част от пациентите се налага временна или постоянна хемодиализа. Средната двегодишна преживяемост на пациентите, при които се налага хемодиализа, е 19%, а вътреболничната смъртност е висока до 36% [29]. Дори при развитието на лека КИН, която не изисква интервенции, вече има повишена заболяемост и смъртност, независимо от другите рискови фактори. Дали този ефект е причинно-следствен, още не е изяснено и развитието на КИН може просто да представлява лош прогностичен маркер за бъдещи събития [30].

Лечението на КИН започва с идентифицирането на увреждането и е сходно с това при ОБН, настъпила поради други причини [31]. Пациентите трябва да бъдат мониторирани от нефролог при вътреболнични условия. Поведението обикновено включва внимателно проследяване на електролитите, коригиране на хранителния режим и строго мониториране на телесното тегло и водния баланс. Метаболитните нарушения като хиперфосфатемия могат да бъдат повлияни с медикаменти, улавящи фосфатите (калциев карбонат); хиперкалиемията – с ограничения на калия в диетата, препарати, улавящи калия, или инфузия от инсулин и декстроза, а метаболитната ацидоза може да изисква перорално приложение на сода бикарбонат. В редки случаи при пациентите се налага временна или перманентна хемодиализа.

### Методи на превенция на КИН

Описаните мерки в научната литература са твърде общи за всички пациенти с остра или обострена бъбречна недостатъчност, поради което на този етап не могат да се дефинират конкретни мероприятия, които да ограничават или да намаляват тежестта и развитието на КИН. Единственото възможно средство за редуциране на честота ѝ е прилагането на профилактични действия за ограничаване на случаите, в които може тя да се появи като усложнение след приложение на контрастно вещество. Изборът на контрастно вещество, ограничаването на неговия обем, прилагането на рехидратация преди контрастното изследване, различни режими за рехидратация или ацетилцистеин са само част от мерките, които могат да бъдат предприети профилактично.

- Избор на контрастно вещество

Най-широко разпространените вещества за вътресъдово приложение в интервенционалната радиология са йодираните контрастни вещества. Те навлизат за широка употреба през 50-те години на XX век с появата на високоосмоларните контрастни вещества (ВОКВ). Понижената толерантност и високият риск от странични реакции при тях се дължат основно на тяхната висока осмоларност (1500-2200 mOsm) спрямо тази на плазмата (300 mOsm). Втората генерация нискоосмоларни контрастни вещества (НОКВ) са разработени през 70-те години и напълно изместват ВОКВ в съвременната клинична практика. Спрямо последните те имат по-нисък осмоларитет в диапазона 600-900 mOsm. Последните открития в тази сфера водят до разработването през 80-те на изоосмоларните контрастни вещества (ИОКВ) с осмаларитет (300 mOsm), сходен с този на плазмата [27, 32]

Големите клинични проучвания и метаанализи демонстрират, че НОКВ водят до по-малко случаи на КИН спрямо ВОКВ при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция [20, 33-35]. Няма сигурни ползи обаче при лица без бъбречна дисфункция. Въпреки че липсва доказано редуциране на КИН при нормалната популация, по-добрата поносимост и по-малкото странични ефекти на НОКВ доведоха до изместването на ВОКВ в рутинната клинична практика. Резултатите от много клинични проучвания и метаанализи, сравняващи ИОКВ и НОКВ, обаче са доста противоречиви [34]. Първоначалните доклади допускаха, че ИОКВ водят до КИН по-рядко спрямо НОКВ, но последващи проучвания се провалиха при потвърждаването на тази хипотеза. Моркос и сътр. правят обзор на литературата до 2008 г. и откриват само три проучвания и един метаанализ, показващи по-ниска токсичност на ИОКВ, когато се сравняват с НОКВ [34]. Едно-единствено проучване в действителност демонстрира по-висока честота на КИН с ИОКВ спрямо НОКВ [34]. Въпреки че понастоящем има малко сравняващи доказателства по отношение на КИН в подкрепа на ИОКВ пред НОКВ, много лекари продължават да избират ИОКВ при високорискови пациенти с интрартериално приложение на контрастно вещество. Много по-непреодолим аргумент за употребата на ИОКВ е по-добрата поносимост от страна на пациентите при периферно интрартериално приложение на контрастно вещество [36]. Няколко проучвания сравняват толерантността на ИОКВ – йодиксанол, спрямо различни НОКВ и демонстрират, че йодиксанол води до по-малко болка и дискомфорт от затопляне [37-40]. По-малкото болка води до намаляване на артефактите по време на дигиталната субтракционна ангиография, до по-добро качество на образа и потенциално редуциране на общата доза контраст и радиация, особено при пациенти, които са болни и с лош къмплайънс.

- Обем на контрастното вещество

Като цяло се приема, че рискът от развитие на КИН е свързан с дозата на приложеното контрастно вещество. Това схващане се базира основно на доказателства, произлизащи от кохортните проучвания. Различни публикации, особено в интервенционалната кардиологична литература, се опитаха да определят граничните дози контраст, които предсказват КИН или хемодиализа. Проучването на Цигароа и сътр. предлага при пациентите, подложени на ПКИ, количеството контраст, което силно предсказва нефропатия, налагаща хемодиализа, да не надвишава обема, получен като съотношение между

количеството контраст до 5 ml/kg телесно тегло, разделено на серумния креатинин (mg/dl) [41]. Тези открития са ретроспективно валидирани в голяма популация от Фриман и сътр., които обхващат 16 592 процедури с ПКИ. В действителност Фриман открива, че надвишаването на максмалната доза, калкулирана по тази формула, е силен независим предиктор за нефропатия, която изисква хемодиализно лечение [42]. Следващото голямо проучване в тази насока е на Ласки и сътр. при пациентите, подложени на ПКИ. Те демонстрират, че отношението, получено от дозата на контраста в ml, отнесено към изчисления креатининовия клирънс (ml/min), което не надвишава 3,7, води до по-ниска честота на КИН спрямо пациентите, при които се надвишава тази граница [43]. Тази формула може да се използва за изчисляване теоретично на горнодопустимата граница на дозата контраст за дадена процедура за минимизиране на КИН. Въпреки че са валидирани при пациенти, подложени на ПКИ, тези данни могат да се екстраполират за употреба при пациенти, подложени на други интервенционални процедури. Според последното проучване в тази насока, проведено от колектива на Гърм сред 58 597 пациенти, подложени на ПКИ, рискът от КИН се увеличава, когато отношението доза контрастно вещество/креатининов клирънс надмине 2 и драматично се повишава при пациенти с отношение ≥ 3. Авторите правят заключението, че дозата на контрастното вещество, изчислена въз основа на креатининовия клирънс, трябва да бъде ограничена до 2 х клирънс на креатинина (ml/min) и не трябва да надвишава 3 х клирънс на креатинина [44]. Като цяло се препоръчва да се използва колкото е възможно по-малко количество контраст при ангиографските процедури и особено при пациентите с повишен риск от КИН.

- Път на приложение на контрастното вещество

Смята се, че интраартериалното приложение на контраст като цяло води до по-голяма честота на КИН спрямо интравенозното приложение, което може би се дължи на няколко фактора. Концентрацията на контрастното вещество във или преди реналните артерии е по-висока след интраартериално прилагане спрямо венозния път на приложение, където ефектът на разреждане може да бъде донякъде протективен. Артериалните процедури могат също да доведат до допълнително увреждане на бъбрека, например от атероемболи, индуцирани от процедурата.

- Хидратация с физиологичен серум

Интравенозната хидратация с физиологичен серум е основната опора в клиничната практика за превенция на КИН. Тя носи нисък риск, има малко странични ефекти и ниски разходи. Рандомизираните проучвания показаха, че интравенозната хидратация с физиологичен серум несъмнено е ефективна за превенция на КИН. Тя обикновено се прилага при всички рискови категории, но се счита за задължителна при пациенти със СГФ < 60 ml/min/1,73 $m^2$ [36]. Въпреки че точният механизъм не е изяснен, то теоретично прилагането на интравенозни течности повишава вътресъдовия обем, стимулира диурезата, разрежда като цяло вътресъдовия контраст, индуцира вазодилатация, потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и освобождаването на антидиуретичния хормон [45]. Мюлер и сътр. представят голямо проспективно, рандомизирано, контролирано проучване за изследване на интравенозната инфузия с физиологичен серум и последващата честота на КИН при прилагане на контрастно вещество. Резултатите показват, че физиологичният серум (NaCl 0,9%) е по-добър от хипотоничния (NaCl 0,45%) [46]. Освен това авторите установяват, че пациентите от женски пол, тези със захарен диабет, получилите повече от 250 ml контраст и пациентите, подложени на спешни интервенции, имат особено изразени ползи от изотоничната хидратация [46]. Според други проучвания се доказва, че интравенозната хидратация е много по-ефективна спрямо пероралната. Въпреки универсалното приемане, че хидратацията с физиологичен серум като превантивна мярка срещу КИН е ефективна, един-единствен режим на провеждането ѝ не е установен. Като цяло започването ѝ по-рано и продължаването повече време се счита като най-добра практика. В оригиналния протокол на Мюлер физиологичният серум е приложен в доза 1 ml/

kg/h в продължение на 12 часа преди и след интервенционалната процедура [46]. Според други се препоръчва да се приложат поне 500 ml течности три часа преди процедурата. Допълнително хидратацията трябва да бъде продължена поне 6-8 часа и след процедурата [28]. Клинична преценка е необходима за обема на хидратация при пациенти със сърдечна дисфункция или тежка бъбречна недостатъчност, където обемното обременяване трябва да се има предвид.

- Хидратация с натриев бикарбонат

Интравенозното приложение на натриев бикарбонат също спечели известна популярност в превенцията на КИН, но последните публикации демонстрираха смесени резултати и доведоха донякъде до намаляване на ентусиазма. Теоретичните ползи от натриевия бикарбонат са свързани с намаляване на ацидозата на урината и средата на бъбречната медула, което може теоретично да намали увредата от свободните радикали, въпреки че много от ефектите на натриевия бикарбонат вероятно се дължат просто на венозната хидратация. През 2004 г. Мертен и сътр. публикуват първото едноцентрово, рандомизирано, контролирано проучване сред 119 пациенти, сравняващо интравенозната хидратация с натриев бикарбонат (154 mEq/l; 3 ml/kg/h за един час преди процедурата и в доза 1 ml/kg/h в продължение на шест часа след процедурата) спрямо приложението на същите количества физиологичен серум [47]. Те демонстрират сигнификантно намаляване на КИН в групата с натриев бикарбонат (1,7%) спрямо групата с физиологичен серум (13,6%). След това оригинално проучване се проведоха голям брой други проучвания. Много от тях са в полза на натриевия бикарбонат спрямо физиологичния серум, въпреки че няколко други публикации демонстрираха липсата на предимства спрямо физиологичния серум [48]. Бяха представени няколко метаанализа, според които има полза от приложението на натриев бикарбонат спрямо стандартната хидратация по отношение на КИН, но няма разлика в сериозните клинични крайни точки като смъртност или необходимост от хемодиализа [49, 50]. В допълнение, много от анализираните публикации са малки по размер, не са заслепени, едноцентрови са и донякъде хетерогенни в подбора на техните популации. Освен това не трябва да се забравя съображението за възможни отклонения на тези публикации. Ретроспективен преглед на 7977 пациенти, проведен от Фром и сътр., всъщност допуска повишаване на честотата на КИН след приложението на натриев бикарбонат [51]. Въпреки многото ограничения на това ретроспективно проучване, трябва да се има предвид, че само при малка част от пациентите е приложен натриев бикарбонат (489/7977). Това само подчертава необходимостта от по-голямо рандомизирано и добре контролирано проучване. Натриевият бикарбонат най-често се прилага като концентрация от 154 mEq/l, в скорост 3 ml/kg/h за един час преди процедурата и за 1 ml/kg/h в продължение на шест часа след процедурата. Също така е прилаган в доза 1 ml/kg/h в продължение на 12 часа преди и след приложението на контрастно вещество. Според някои проучвания може да има разлики между двата режима на приложение [50].

- Ацетилцистеин

Ацетилцистеинът е антиоксидант и дериват на аминокиселината цистеин. В животински модели се демонстрира, че намалява бъбречното увреждане вследствие исхемични и нефротоксични причини. Потенциалните механизми на ацетилцистеина за профилактика на КИН включват както антиоксидантния ефект, така и вазодилататорните му ефекти [52]. Въпреки слабата перорална бионаличност вследствие на бързия първопасажен ефект, то той може да осигури антиоксидантни ползи като прекурсор на глутатиона, който е друг антиоксидант [53]. През 2000 год. Тепел и сътр. докладват първото проучване с ацетилцистеин сред хора за превенция на КИН [52]. В това проспективно, рандомизирано проучване сред 83-ма пациенти, подложени на КТ изследване с венозно приложение на контраст, участниците получават стандартен протокол на хидратация с хипотоничен разтвор и са рандомизирани на ацетилцистеин при доза 600 mg перорално два пъти дневно за два дни, започвайки терапията в деня преди процедурата, или плацебо. КИН (дефинирана като повишаване на серумния креатинин > 0,5 mg/dl) се наблюдава при 2% от групата с аце-

тилцистеин спрямо 21% в контролната група ($p < 0,01$). След това първоначално проучване са проведени много проучвания, някои от които откриват съществени ползи, докато при други се докладва липса на ефективност на ацетилцистеина [54, 55]. Публикацията на Маренци и сътр. през 2006 год. допуска дозозависим ефект на ацетилцистеина [56]. В проучването 354 пациенти с остър миокарден инфаркт, подложени на коронарна ангиография и ангиопластика, са рандомизирани на стандартна доза ацетилцистеин (600 mg), двойна доза (1200 mg) или плацебо. Ацетилцистеинът се прилагал като венозен болус преди процедурата и перорално два пъти дневно в продължение на два дни след процедурата. Изследователите откриват, че рискът от КИН е намален с 54,5% при групата на стандартна доза и със 75,8% в групата на двойна доза. Този дозозависим феномен не е демонстриран в предходни изследвания и трябва да се потвърди в по-големи проспективни проучвания [53]. Фишбан и сътр. преглеждат медицинската литература до 2008 г. и откриват над 20 публикации на проучвания с приложение на ацетилцистеин за превенция на КИН [53]. В този анализ те установяват, че проучванията с негативен резултат надвишават тези с позитивен с разлика от 2 към 1, като повечето проучвания не достигат достатъчна статитистическа сила. Над 10 метаанализа са публикувани и повечето от тях показват ясна полза от употребата на ацетилцистеин, въпреки че изникват и много други съображения. Почти всички метаанализи откриват съществена статистически сигнификантна хетерогенност между включените проучвания, което ограничава възможността за ефективно обединяване на данните [53]. Също така се допуска и известно отклонение на всяка една от публикациите. Допълнителен въпрос относно приложението на ацетилцистеин и неговите ренопротективни ефекти се отнася до факта, че ацетилцистеин може да понижи серумния креатинин, без да повлиява бъбречната функция. Хофман и сътр. дават ацетилцистеин на 50 здрави доброволци, които не са получавали контрастно вещество, и демонстрират статистически сигнификантно понижение на серумния креатинин, което на свой ред води до повишаване на СГФ [57]. Независимо от ефектите върху КИН, ацетилцистеинът попада в групата на кардиопротективните медикаменти. Тези твърдения също са донякъде противоречиви и основно се базират на проучвания в интервенционалната кардиология. Поради относително ниския рисков профил, добрата толерантност от страна на пациентите, ниската цена и потенциалните кардиопротективни ефекти, ацетилцистеин остава широко използван медикамент, макар и без солидни научни доказателства. Най-често ацетилцистеинът се прилага в доза от 600 mg до 1200 mg перорално два пъти дневно в деня преди и в деня на самата процедура. Използват се и венозни режими (150 mg/kg в 500 ml физиологичен серум за 30 минути преди приложението на контраст и 50 mg/kg в 500 ml физиологичен серум за 4 часа след това), въпреки че са свързани с ниска честота на анафилактоидни реакции [53, 58].

- Преустановяване на нефротоксичните медикаменти

В случаите на планови процедури всички нефротоксични медикаменти трябва да бъдат преустановени преди приложението на контрастното вещество. Особено медикаменти като НСПВС и бримковите диуретици трябва да бъдат спрени 24 до 48 часа преди контрастното изследване, за да се намали рискът от КИН. За съжаление, това невинаги е възможно в клиничната практика. При пациенти с тежък белодробен оток или в условията на спешна интервенционална процедура може да не бъде възможно спирането на медикаментите или отлагане на интервенцията достатъчно дълго време, за да се избегне нефротоксичността от комбинацията на контрастно вещество и медикаменти. Когато е възможно обаче, тези медикаменти трябва да бъдат спирани поне един ден преди приложението на контрастно вещество и не трябва да се дават отново поне 48 часа по-късно (или когато е подходящо според клиничната преценка, подкрепена от лабораторни данни) [36]. Рутинна практика е да не се дава метформин преди контрастни изследвания, не защото метформинът сам по себе си е нефротоксичен, но защото в условията на ОБН, ако се продължи приемът

на метформин, лактатната ацидоза може да доведе до системни усложнения и смърт. В случаите на случаен прием на метформин при пациенти с ОБН, той може да бъде изчистен от организма чрез хемодиализа. Като общо правило приемът на метформина трябва да се възстанови едва тогава, когато клиницистът е сигурен, че пациентът няма ОБН.

● Профилактична хемодиализа и хемофилтрация

Въпреки че води до премахването на голяма част от контрастното вещество от системната циркулация, хемодиализата, проведена непосредствено след приложението на контрастно вещество, не демонстрира ефективност в намаляване честотата на КИН [31, 59, 60]. Това вероятно се дължи на факта, че контрастното увреждане настъпва твърде бързо след приложението на контрастното вещество. Освен това хемодиализата редуцира циркулаторния обем, при което тя сама по себе си може да бъде нефротоксична чрез активиране на възпалителната каскада.

Хемофилтрацията, както и хемодиализата, е форма на продължителна бъбречно заместителна терапия, където няма сигнификантни промени във вътресъдовия обем. Маренци и сътр. изследват ефекта на хемофилтрацията за намаляване на честотата на КИН сред 114 пациенти [61]. Те били рандомизирани на интравенозна хидратация с физиологичен серум или хемофилтрация, които се провеждали 4-8 часа преди процедурата и в рамките на 18-24 часа след това. Честотата на КИН е била редуцирана от 50 до 5%, вътреболничната смъртоност е редуцирана от 14 до 2%, а едногодишната смъртност е намалена от 30 на 10%. Замъгляващ фактор е приложението на хепарин по време на хемофилтрацията, тъй като той има противовъзпалителни ефекти и намалява образуването на свободни радикали. Въпреки много окуражаващите резултати, хемофилтрацията излиза скъпо, трябва да се провежда в условията на интензивно отделение и носи собствени независими рискове. Имайки предвид ограничените доказателства и високите разходи, хемофилтрацията не спечели широка подкрепа, въпреки че може да бъде използвана при пациенти с много висок риск.

● Пациенти на постоянна хемодиализа

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които понастоящем са на хронична хемодиализа, никаква профилактика преди контрастното изследване не е показана. Обемното обременяване и повишеният серумен осмоларитет вследствие на приложението на контраст могат да доведат обаче до по-ранно провеждане на диализното лечение от обичайното. Тези клинични условия трябва да бъдат разграничени от случаите на нова, интермитентна или временна хемодиализа, които могат да се наблюдават сред най-високорисковата за КИН популация.

### Клинично значение на КИН

Важността на превенцията на КИН се доказва в голям брой и нарастващи по размер проучвания, които демонстрират асоциация на КИН със сериозни нежелани краткосрочни и дългосрочни събития. Внимателен преглед на минали проучвания, докладващи за тези зависимости, осигурява ясна представа за клиничните последици и техните размери в бъдеще след веднъж развилата се КИН.

*Краткосрочни последици от КИН*

● Краткосрочна смъртност, асоциирана с КИН

Серия от ретроспективни проучвания демонстрират асоциацията между КИН (дефинирана като малко, относително и/или абсолютно покачване на серумния креатинин) и увеличаването на краткосрочната смъртност [29, 62-66]. Леви и сътр. докладват, че честотата на вътреболничната смъртност сред 183-ма хоспитализирани пациенти, които развиват КИН (дефинирана като нарастване на серумния креатинин с ≥ 25% до поне 2,0 mg/dl), била 34% спрямо 7% при 174 контроли без КИН (некоригиран относителен риск / OR/ 6.5, $p < 0.001$) [62].

След коригиране за подлежащи тежки заболявания, КИН остава силен предиктор за вътреболнична смърт (OR = 5.5, $p<0.001$). Последващо проучване на Маклауд и съавт. сред 1826 пациенти, подложени на ПКИ, намира честота на вътреболничната смъртност от 7,1% сред пациентите, които развиват КИН

(дефинирана като покачване на серумния креатинин с > 25%), спрямо 1,1% при тези без промяна в креатинина (p < 0.0001) [29]. При пациенти, които развиват КИН и се налага хемодиализна терапия, вътреболничната смъртност била 35,7%. Аналогично в ретроспективно проучване на Рихал и сътр., които изследват резултатите при 7586 пациенти, подложени на коронарна ангиография с перкутанна интервенция, тези от тях, които развиват КИН имат значително по-висока честота на вътреболнична смъртност (22% v. 1.4%, p < 0.0001) [66]. В мултивариационни анализи КИН е в силна и независима връзка с вътреболничната смъртност (OR = 10.8, p < 0.0001). В серия с над 20 000 пациенти, които са подложени на перкутанна коронарна интервенция, Бартоломей открива, че КИН, дефинирана чрез най-силната промяна в серумния креатинин (≥ 1.0 mg/dl), е свързана със значително увеличаване на вътреболничната смъртност (OR = 22, 95% CI 16–31). Фром и сътр. представят случай-контрола проучаване сред пациенти, подложени на контрастни процедури, и откриват, че КИН, дефинирана като увеличаване на креатинина с ≥ 25% или ≥0.5 mg/dl, води до повишен риск от 30-дневна смъртност след коригиране на потенциално замъгляващите променливи (OR 3.37, 95% CI 2.58–4.41) [64]. Шема и сътр. докладват данните от анализа на 1100 хоспитализирани пациенти, при които се провеждат радиографски процедури с контрастно вещество. Изследователите демонстрират, че КИН е независимо асоциирана с почти 10 пъти увеличаване на вътреболничната смъртност (OR = 9.8, 95% CI: 4.4–22.0) [67]. Накрая, в ретроспективен анализа на над 27 000 пациенти, подложени на коронарна ангиография, Уайсборд докладва, че дори малко постпроцедурно повишение на креатинина с 0,25 mg/dl, но не повече от 0,5 mg/dl, е независимо свързано с повишаване на вътреболничната смъртност (OR = 1.83, 95% CI:1.35-2.49) [65].

Въпреки че неоспоримо демонстрират силна връзка между малките промени в серумния креатин и краткосрочната смъртност, трябва да се има предвид, че тези седем проучвания са ретроспективни, от което следва, че имат вероятни отклонения и потенциални проблеми с липса на данни [29, 62-66]. Интересен е фактът обаче, че проспективните клинични проучвания докладват сходни открития [56, 68, 69].

Грюберг и кол. провеждат проспективно наблюдателно проучване сред 439 пациенти с ХБЗ, подложени на ПКИ, и намират, че вътреболничната смъртност е значително по-честа сред пациентите, развили КИН (14.9% v. 4.9%, p = 0.001) [69]. В клиничното проучване на Маренци и сътр. също се установява, че при пациентите, развиващи КИН, има сигнификантно повишение на вътреболничната смъртност спрямо тези без понижение в бъбречната функция (26% v. 1.4%, p < 0.001) [56]. И накрая, в клинично проучване на пациенти, подложени на коронарна ангиография, Майоли и сътр. демонстрират, че вътреболничната смъртност сред тези, които развиват КИН, е значително по-висока спрямо пациентите, които нямат постпроцедурни усложнения (11.1% v. 0.2%, p = 0.001) [68]. Следователно може да се направи изводът, че данните от наблюдателните и клиничните проучвания корелират с откритията от ретроспективните анализи, демонстрирайки асоциацията на малки понижения в бъбречната функция след ангиография и краткосрочната смъртност.

- Удължена хоспитализация при КИН

Серии от наблюдателни и клинични проучвания също така документират връзката на КИН с удължена болнична хоспитализация [63, 65, 70-73]. В анализа на Уайсборд при 27 000 пациенти, подложени на коронарна ангиография и след корекция за други подлежащи тежки заболявания като евентуална причина, се оказва, че покачването на креатинина с 0,25-0,5 mg/dl е свързано с удължаване на болничния престой [65]. Прогресивното по-голямо нарастване на креатинина води до дори по-дълъг престой. Бартоломей и сътр. намират, че при пациентите, които развиват КИН след ПКИ, има 15 пъти по-голяма вероятност за удължаване на хоспитализацията с четири дни [63]. В проучването на Шема при пациентите с КИН се отчита значително увеличаване на болничния престой спрямо пациентите без бъбречни усложнения (24 спрямо 13 дни, p < 0,001). А в клинично проучване за превенция

на КИН с парентерални течности Адолф и кол. откриват, че пациенти с постангиографско покачване на креатинина с ≥ 25% или 0,5 mg/dl остават в болницата средно с два дни повече спрямо пациентите без тези промени в креатинина [70].

И докато в тези проучвания различията в продължителността на болничния престой между пациентите, които развиват, спрямо тези без КИН варират спрямо пациентски популации, то несъмнено се стига до извода, че развитието на КИН води до удължаване на хоспитализацията.

● Повишени болнични разходи, свързани с КИН

Удължеият болничен престой вследствие на КИН води до повишаване на здравните разходи [72, 73]. Анализът на 598 пациенти със захарен диабет и ХБЗ, подложени на коронарна ангиография, показва, че КИН, дефинирана като покачване на серумния креатинин ≥ 50%, води до независимо двукратно нарастване на болничните разходи [72, 73].

Проучването на Субраманиан и сътр., при което се използва аналитичен модел, установи, че КИН води до средно покачване на вътреболничните разходи с повече от 10 000 долара на един такъв епизод [71]. Въз основа на оценката на броя ангиографии, проведени в САЩ, вероятно има 110 000 случая на постангиографска КИН на година, което кумулира разходи повече от 1,1 млрд. долара [71, 74]. Тези цифри ще нараснат значително, ако се добавят разходите за КИН вследствие на други изобразителни методики, като компютърната томография например.

*Дългосрочни последици от КИН*

● Дългосрочна смъртност свързана с КИН

Освен с краткосрочни усложнения КИН, дефинирана чрез малки покачвания на серумния креатинин, е свързана също и с дългосрочната смъртност [2, 66, 75-78]. Соломон и сътр. демонстрират, че КИН вследствие на ангиография (дефинирана като покачване на серумния креатинин с ≥ 0,3 mg/dl) корелира с 3 пъти по-голям риск от големи нежелани събития (смърт, инсулт, миокарден инфаркт, терминална бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализно лечение) в рамките на една година от проследяването [77]. В анализа на Харджай и сътр. върху 985 пациенти, подложени на ПКИ, КИН е независимо свързана с повишена смъртност до 24 месеца от проследяването (HR = 2.6; 95% CI: 1.5–4.4) [2]. Колективът на Браун изследва дългосрочната преживяемост сред 7856 пациенти, при които е проведена ПКИ [78]. Оказва се, че при пациентите с преходно или персистиращо влошаване на бъбречната функция след ангиография се отчита 2-3 пъти по-висока дългосрочна смъртност. Голденберг и съавт. докладват, че при 78 пациенти с ПКИ и развиващи КИН, която търпи пълно обратно развитие до 7 дни от процедурата, има сигнификантно повишена 5-годишна смъртност (HR = 2.66, 95% CI 1.72-4.46) [75]. В описаното проучване на Рихал също се демонстрира значително по-висока 5-годишната смъртност сред пациенти, подложени на коронарна ангиография и достигнали до болнична дехоспитализация, които развиват КИН (44.6% срещу 14.5%) [66]. Аналогично проспективното кохортно проучване на Роджи и съавт. с 2860 пациенти, при които е проведена ПКИ, демонстрира независима връзка между КИН и повишена 2-годишна смъртност (HR 1.83; 95% CI 0.98-3.44) [76]. И накрая, Джеймс и кол. установяват относителен риск (hazard ratio) за смърт от 2,0 (95% CI: 1.69–2.36) в трите последващи години при пациенти с покачване на серумния креатинин от 50 до 100% и риск от смърт 3,72 (95% CI: 2.92–4.76) при тези с остро повишаване на креатинина с > 100% след коронарна ангиография [79]. Основният извод от всички тези проучвания показва, че дори малки или преходни отклонения от бъбречната функция след контрастни изследвания водят до повишаване на дългосрочната смъртност.

● Прогресия на хронично бъбречно заболяване при развитие на КИН

В минали проучвания също се демонстрира връзката на КИН с много по-бързата прогресия на подлежащото ХБЗ [68, 75, 79, 80]. Голденберг и съавт. изследват

последващите резултати сред 78 пациенти с ХБЗ и откриват, че пациентите, които развиват преходно постпроцедурно покачване на серумния креатинин с ≥ 25% или ≥ 0,5 mg/dl след коронарна ангиография, имат по-голямо снижение на СГФ през следващите две години след процедурата спрямо пациентите без постпроцедурни промени в креатинина (ΔeGFR = –20 ± 11 ml/min/1.73 $m^2$ спрямо –6 ± 16 ml/min/1.73 $m^2$, p = 0.02) [75]. В проучването на Майоли и сътр. пациентите, които развиват КИН, имат с 0,2 mg/dl по-висок среден креатинин на първия месец след ангиографията спрямо тези, които не са развили КИН [68]. Джеймс и сътр. докладват, че пациентите, които развиват повишение на креатинина с ≥ 0,3 mg/dl или 50-99% в рамките на 7 дни след коронарна ангиография, имат по-голяма и по-бърза загуба на бъбречна функция при дългосрочно проследяване спрямо пациентите без тези промени (намаляване на СГФ с 0,8 ml/min/1,72 $m^2$ на година спрямо 0,2 ml/min/1,72 $m^2$ на година). При пациентите, които имат дори по-голямо покачване (≥ 100%) на креатинина след ангиографията дългосрочното понижение на СГФ е още по-значително (2,8 ml/min/1,72 $m^2$/година) [80]. Допълнителни анализи на същата група демонстрират повишен риск за развитие на терминална бъбречна недостатъчност през следващите три години сред пациенти с реализирана КИН след ангиография, като най-голям е рискът сред пациентите с най-тежко бъбречно увреждане (hazard ratio от 4.15 [95% CI: 2.32–7.42] при пациенти с 50 до 100% повишение на креатинина и 11,74 [95% CI: 6.38–21.59] при пациенти с > 100% повишение на креатинина) [79].

● Повишени дългосрочни разходи при КИН

Като част от споменатия икономически анализ на Субраманиан и сътр. се изследват и дългосрочните разходи, свързани с един епизод на КИН. Отчитайки нарастващите разходи, свързани с удължената болнична хоспитализация, необходимостта от диализа и съпътстващите усложнения, изследователите оценяват, че КИН е свързана с повишени едногодишни разходи повече от 11 800 долара [71].

● Клинично приложение на данните от проучванията

Обединено разгледаните проучвания демонстрират силната връзка между КИН и клинично значими краткосрочни и дългосрочни нежелани събития, както и с употреба на здравни разходи. Дали обаче тези данни, демонстриращи, че КИН води до нежелани клинични събития, оправдават избягването на контрастни изследвания при пациенти с ХБЗ, остава съществен въпрос. Въпреки че връзката между КИН и нежеланите събития е силна, трябва да се отбележи, че това не означава непременно причинност. Повечето от пациентите, подложени на ангиографии, са със значителни подлежащи коморбидни заболявания включително ХБЗ, съдови заболявания, СН и захарен диабет. Тези условия повишават риска от КИН. От друга страна, не всички епизоди на КИН водят до нежелани събития. Нещо повече, докато сериозни, съпътстващи събития след ангиография могат да се случат като директно последствие от развитието на КИН, то те могат да настъпят и независимо от нефропатията, която може да бъде просто междинно събитие. Това се дължи на много клинични условия, които представляват независими рискови фактори (напр. ХБЗ, ЗД, СН), свързани със смъртност и нежелани събития, освен участието им като рискови фактори за КИН. Поради свойствените им ограничения и отклонения, наблюдателните проучвания не са способни да определят дали КИН е медиатор на серизони съпътстващи събития или просто служи като маркер за пациенти с особено висок риск за настъпване на тези събития. Демонстрирането на причинна връзка изисква проспективни проучвания, които да покажат, че интервенциите за превенция на КИН също ще намалят и дългосрочните последици. За съжаление, никое от проведените проучвания няма достатъчната статистическа сила да отговори на този въпрос. Имайки предвид тези данни, загрижеността от клиничните последици на КИН изглежда перфектно оправдана, но не трябва да пречи на осъществяването на клинично индикирани и потенциално животоспасяващи процедури. Въпреки това, изглежда, от растящия

брой проучвания, които осигуряват данни за клиничното значение на КИН, се допринася за подобряване на клиничните грижи. Шертоу и сътр. провеждат анализ на повече от 50 000 пациенти, за да оценят дали тези с ХБЗ и остър миокарден инфаркт са подложени на коронарна ангиография със същата честота, както пациентите с интактна бъбречна функция [81]. Докато първичната коронарна ангиография е свързана със значителна редукция на смъртността (OR = 0.62, 95% CI: 0.54–0.70), то се оказва, че пациентите с ХБЗ, които изглеждат подходящи кандидати за тази процедура, имат два пъти по-малка вероятност да бъдат подложени на нея спрямо пациентите без ХБЗ (OR = 0.47, 95% CI: 0.40–0.52). Въпреки че авторите не изследват систематично причините за по-малкото приложение на ангиографията при индивиди с ХБЗ, те заключават, че опасението от развитието на КИН може да обясни тази находка. Последващи проучвания също документират по-малко приложение на коронарната ангиография при пациенти с ХБЗ. Хан и сътр. изследват процесите на здравни грижи върху 45 000 пациенти с остър коронарен синдром със ST-елевация и докладват, че след коригиране на потенциалните замъгляващи фактори, пациентите с умерено до тежко ХБЗ били значително по-рядко подложени на ПКИ спрямо пациентите без ХБЗ (OR 0.67, 95% CI 0.62–0.71) [82]. Тези автори също спекулират, че притесненията от КИН може да стои в основата на тези открития. В друг анализ върху над 13 000 пациенти с остър коронарен синдром без ST-елевация Голденберг и сътр. докладват, че при пациентите с ХБЗ, които са подложени на коронарна ангиография, съществува 36% по-нисък риск от вътреболнична смъртност, сравнено с пациентите с ХБЗ, при които не е проведена тази процедура [83]. Сравнени обаче с пациентите без ХБЗ, тези с ХБЗ били с по-малка вероятност за провеждане на коронарна ангиография (49.9% v. 67.8%, $p < 0.001$). Следователно тези наблюдателни проучвания демонстрират по-ниска честота на прилагане на коронарната ангиография при пациенти с остър коронарен синдром, които имат подлежащо ХБЗ. Опасенията от нежеланите последствия при развитието на КИН може отчасти да мотивират решението за преоценка на извършването на ангиография при определени пациенти. Също така важно е да се отбележи, че почти всички минали клинични проучвания, изследващи ефективността на мерките за превенция на КИН, са използвали малки промени в серумния креатинин като първична крайна точка. Употребата на такава заместителна биохимична крайна точка се основава на минали проучвания, които демонстрират връзка между КИН и сериозни, нежелани краткосрочни и дългосрочни последици. Имайки предвид обаче, че тези епидемиологични проучвания са неспособни да определят причинния произход на тези връзки, то практиката с употребата на малки промени в серумния креатинин като крайна точка в клиничните проучвания е потенциално проблемна. Употребата на малки промени в серумния креатинин вместо ориентирани към пациента събития като първична крайна точка в миналите клинични проучвания обяснява включването на малък брой участници в проучването, тъй като КИН се случва с по-голяма честота спрямо сериозните нежелани съпътстващи събития. Това обаче доведе до положението почти всички минали проучвания да нямат достатъчна сила да докажат влиянието на превантивните мерки върху тежките последици, което е от най-голямо значение за пациентите. Следователно бъдещите проучвания върху превенцията на КИН трябва да бъдат с дизайн и сила да изследват влиянието на клиничните интервенции върху сериозните нежелани събития. Проучвания, които установят, че интервенциите са ефективни за превенция на тежки, свързани с пациента събития, впоследствие ще бъдат способни да определят дали ползите от интервенциите са постигнати чрез намаляване на развитието на КИН.

**Библиография**


1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Kidney International Supplements, **2**, 2012, Suppl. 1.
2. Harjai, K. J. et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. – Am. J. Cardiol., **101**, 2008, 812-819.

3. Thomsen, H. S. et S. K. Morcos. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. – Br. J. Radiol., **76**, 2003, 513-518.
4. Ribichini, F. et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. –Am. J. Med., **123**, 2010, 755-763.
5. Jabara, R. et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. – Am. J. Cardiol., **103**, 2009, 1657-1662.
6. Berns, A. S. Nephrotoxicity of contrast media. – Kidney Int., **36**, 1989, 730-740.
7. Rudnick, M. R., S. Goldfarb et J. Tumlin. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., **3**, 2008, 261-262.
8. Nash, K., A. Hafeez et S. Hou. Hospital-acquired renal insufficiency. – Am. J. Kidney Dis., **39**, 2002, 930-936.
9. Katzberg, R. W. et C. Haller. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. – Kidney Int. Suppl., 2006, S3-7.
10. Persson, P. B. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. – Nephrol. Dial. Transplant., **20**, 2005, (Suppl 1), i1.
11. Mehran, R. et E. Nikolsky. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. – Kidney Int. Suppl., 2006, S11-15.
12. Stevens, L. A. et al. Assessing kidney function–measured and estimated glomerular filtration rate. – N. Engl. J. Med., **354**, 2006, 2473-2483.
13. Lameire, N. et al. Baseline renal function screening. – Am. J. Cardiol., **98**, 2006, 21K-26K.
14. Bruce, R. J.et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. – Am. J. Roentgenol., **192**, 2009, 711-718
15. McCullough, P. A.et al. Risk prediction of contrastinduced nephropathy. – Am. J. Cardiol., **98**, 2006, 27K-36K
16. McCullough, P. A. Radiocontrast-induced acute kidney injury. – Nephron. Physiol., **109**, 2008, 61-72.
17. Toprak, O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. – J. Urol., **178**, 2007, 2277-2283.
18. Goldenberg, I. et S. Matetzky. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. – CMAJ, **172**, 2005, 1461-1471
19. Majumdar, S. R. et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. – Am. J. Kidney Dis., **54**, 2009, 602-609
20. Barrett, B. J. et P. S. Parfrey. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. – N. Engl. J. Med., **354**, 2006, 379-386.
21. Brown, J. R.et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. – Am. Heart J., **155**, 2008, 260-266.
22. Mehran, R. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. –J. Am. Coll. Cardiol., **44**, 2004, 1393-1399.
23. Katzberg, R. W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. –Radiology, **204**, 1997, № 2, 297-312.
24. Tumlin, J. et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. – Am. J. Cardiol., **98**, 2006, № 6A, 14K-20K.
25. Cwynarski, M. T. et H. M. Saxton. Urography in myelomatosis. – Br. Med. J., **1**, 1969, № 5642, 486.
26. McCarthy, C. S. et J. A. Becker. Multiple myeloma and contrast media. – Radiology, **183**, 1992, № 2, 519-521.
27. Rudnick, M. R., A. Kesselheim et S. Goldfarb. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. – Cleve Clin. J. Med., **73**, 2006, № 1, 75-80; 83-87.
28. Schweiger, M. J. et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. – Catheter Cardiovasc. Interv., **69**, 2007, № 1, 135-140.
29. McCullough, P. A. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. – Am. J. Med., **103**, 1997, № 5, 368-375.
30. Ellis, J. H. et R. H. Cohan. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. – Am. J. Roentgenol., **192**, 2009, № 6, 1544-1549.
31. Gleeson, T. G. et S. Bulugahapitiya. Contrast-induced nephropathy. – Am. J. Roentgenol., **183**, 2004, № 6, 1673-1689.
32. Thomsen, H. S. et S. K. Morcos. Radiographic contrast media. – BJU Int., **86**, 2000, (Suppl. 1), 1-10.
33. Rudnick, M. R. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. – Kidney Int., **47**, 1995, № 1, 254-261.
34. Morcos, S. K. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? – Clin. Radiol., **64**, 2009, № 5, 468-472.
35. Taliercio, C. P. et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. – J. Am. Coll. Cardiol., **17**, 1991, № 2, 384-390.
36. Goldfarb, S. et al. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. – Mayo Clin. Proc., **84**, 2009, № 2, 170-179.
37. Manke, C. et al. Pain in femoral arteriography. A double-blind, randomized, clinical study comparing safety and efficacy of the iso-osmolar iodixanol 270 mgI/ml and the low-osmolar iomeprol 300 mgI/ml in 9 European centers. – Acta Radiol., **44**, 2003, № 6, 590-596.
38. Justesen, P. et al. Injection-associated pain in femoral arteriography: a European multicenter study comparing safety, tolerability, and efficacy of iodixanol and iopromide. – Cardiovasc. Intervent. Radiol., **20**, 1997, № 4, 251-256.
39. Pugh, N. D. et al. Iodixanol in femoral arteriography (phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide. – Clin. Radiol., **47**, 1993, № 2, 96-99.
40. Verow, P. et al. A comparison of iodixanol with iopamidol in aorto-femoral angiography. – Br. J. Radiol., **68**, 1995, № 813, 973-978.
41. Cigarroa, R. G. et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. – Am. J. Med., **86**, 1989, (6 Pt 1), 649-652.
42. Freeman, R. V. et al. Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. – Am. J. Cardiol., **90**, 2002, № 10, 1068-1073.
43. Laskey, W. K. et al. NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically

based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. – J. Am. Coll. Cardiol., **50**, 2007, № 7, 584-590.
44. Gurm, H. S. et al. Renal Function-Based Contrast Dosing to Define Safe Limits of Radiographic Contrast Media in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. – J. Am. Coll. Cardiol., **58**, 2011, 907-914.
45. Ellis, J. H. et R. H. Cohan. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. – Radiol. Clin. North Am., **47**, 2009, № 5, 801-811.
46. Mueller, C. et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. – Arch. Intern. Med., **162**, 2002, № 3, 329-336.
47. Merten, G. J. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. – JAMA, **291**, 2004, № 19, 2328-2334.
48. Brar, S. S. et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast mediuminduced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. – JAMA, **300**, 2008, № 9, 1038-1046.
49. Hogan, S. E. et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a metaanalysis. – Am. Heart. J., **156**, 2008, № 3, 414-421.
50. Navaneethan, S. D. et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrastinduced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. – Am. J. Kidney Dis., **53**, 2009, № 4, 617-627.
51. From, A. M. et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., **3**, 2008, № 1, 10-18.
52. Tepel, M., et al. Prevention of radiographic-contrastagent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. – N. Engl. J. Med., **343**, 2000, № 3, 180-184.
53. Fishbane, S. N-acetylcysteine in the prevention of contrastinduced nephropathy. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., **3**, 2008, № 1, 281-287.
54. Amini, M. et al. N-acetylcysteine does not prevent contrastinduced nephropathy after cardiac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized clinical trial. – Trials., **10**, 2009, 45.
55. Gonzales, D. A. et al. A metaanalysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. – BMC Med., **5**, 2007, 32.
56. Marenzi, G. et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. – N. Engl. J. Med., **354**, 2006, № 26, 2773-2782.
57. Hoffmann, U. et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. – J. Am. Soc. Nephrol., **15**, 2004, № 2, 407-410.
58. Baker, C. S. et al. A rapid protocol for the prevention of contrastinduced renal dysfunction: the RAPPID study. – J. Am. Coll. Cardiol., **41**, 2003, № 12, 2114-2118.
59. Benko, A. et al. Canadian Association of Radiologists. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrastinduced nephropathy. – Can. Assoc. Radiol. J., **58**, 2007, № 2, 79-87.
60. Vogt, B. et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. – Am. J. Med., **111**, 2001, № 9, 692-698.
61. Marenzi, G. et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. – N. Engl. J. Med., **349**, 2003, № 14, 1333-1340.
62. Levy, E. M., C. M. Viscoli et R. I. Horwitz. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. – JAMA,.**275**, 1996, 1489-1494.
63. Bartholomew, B. A. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. – Am. J. Cardiol., **93**, 2004, 1515-1519.
64. From, A. M. et al. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. – Mayo Clin. Proc., **83**, 2008, 1095-1100.
65. Weisbord, S. D. et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. – J. Am. Soc. Nephrol., **17**, 2006, 2871-2877.
66. Rihal, C. S. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. – Circulation, **105**, 2002, 2259-2264.
67. Shema, L. et al. Contrast-induced nephropathy among Israeli hospitalized patients: incidence, risk factors, length of stay and mortality. – Isr. Med. Assoc. J., **11**, 2009, 460-464.
68. Maioli, M. et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. – J. Am. Coll. Cardiol., **52**, 2008, 599-604.
69. Gruberg, L. 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., **36**, 2000, 1542-1548.
70. Adolph, E. et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. – Coronary Artery Dis., **19**, 2008, 413-419.
71. Subramanian, S. et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. – J. Med. Econom., **10**, 2007, 119-134.
72. Weisbord, S. D. B. F. et al. The high costs of acute renal failure following the administration of intravenous contrast media in hospitalized patients. – J. Am. Soc. Nephrol., **13**, 2002, 447A.
73. Weisbord, S. D. B. F., M. I. Saul et P. M. Palevsky. Provider use of preventive strategies for radiocontrast nephropathy in high risk patients. – Nephron-Clinical Practice, **96**, 2003, c56-c62.
74. Lloyd-Jones, D. et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. – Circulation, **119**, 2009, e21-181.
75. Goldenberg, I., M. Chonchol et V. Guetta. Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long-term mortality. – Am. J. Nephrol., **29**, 2009, 136-144.
76. Roghi, A. et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. – J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown, Md), **9**, 2008,375-381.

77. Solomon, R. J. et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 4, 2009, 1162-1169.
78. Brown, J. R. et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. – Catheter Cardiovasc. Interv., **72**, 2008, 347-354.
79. James, M. T. et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. – Circulation, **123**, 2011, 409-416.
80. James, M. T. et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. – Kidney Int., **78**, 2010, 803-809.
81. Chertow, G. M., S. L. Normand et B. J. McNeil. „Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. – J. Am. Soc. Nephrol., **15**, 2004, 2462-2468.
82. Han, J. H. et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. – Am. J. Med., **119**, 2006, 248-254.
83. Goldenberg, I. et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. – Arch. Intern. Med., **170**, 888-895.

*Адрес за кореспонденция:*

Д-р Илияна Петрова
Клиника по кардиология
Национална кардиологична болница
ул. "Коньовица" 65
1309 София
e-mail: ili.petrova@gmail.com

*Address for correspondence:*

Dr. Iliyana Petrova
Clinic of Cardiology
National Heart Hospital
65 Konyovitza str.
Bg – 1309 Sofia
e-mail: ili.petrova@gmail.com