

**Контраст-індукована нефропатія та
Нефрогенний системний фіброз.
Фактори ризику. Критерії діагностики.
Профілактика.**

Доповідач

Стельмащук В.П., завідувач відділення ІТ, екстракорпоральних методів
детоксикації

Визначення поняття

Контраст-індукована нефропатія (КІН) - це гостре порушення функції нирок, що виникає протягом 48 год. або раніше від моменту доведеного введення рентгенконтрастного препарату, яке проявляється:

- ❖ **↑ рівня сироваткового креатиніну на 26,5 мкмоль/л, або**
- ❖ **його ↑ в $\geq 1,5$ рази від вихідного показника, або**
- ❖ **↓ об'єму та темпу діурезу до $< 0,5$ мл/кг/год за 6 год та**
- ❖ **не може бути пояснено альтернативною причиною**

Критерії гострого ушкодження нирок KDIGO, 2012 р.

Стадія	Креатинін сироватки	Об'єм та темп діурезу
1	↑ креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л протягом 48 год. ↑ креатиніну в 1,5 – 1,9 рази від початкового рівня	$< 0,5$ мл/кг/год за 6-12 годин
2	↑ креатиніну в 2,0 – 2,9 рази від початкового рівня	$< 0,5$ мл/кг/год за > 12 годин
3	↑ креатиніну в ≥ 3 рази від початкового рівня ↑ креатиніну до ≥ 354 мкмоль/л початок замісної ниркової терапії у пацієнтів до 18 років ↓ ШКФ до < 35 мл/хв/1,73	$< 0,3$ мл/кг/год за ≥ 24 годин анурія протягом 24 год

Актуальність питання

(данні російського національного керівництва з нефрології)

- ❖ 60 млн. доз рентгенконтрастних препаратів щорічно використовується в світі
- ❖ 150 тис. КІН є наслідком 1 млн. обстежень
- ❖ КІН 3-тя за частотою причина лікарняного ГУН
- ❖ За відсутності факторів ризику КІН виникає в **0-5%**
- ❖ За наявності факторів ризику КІН виникає в **9-40%**
- ❖ У пацієнтів із значною попередньою дисфункцією нирок КІН виникає в **50-90 %** випадків
- ❖ В 1-6 % випадків КІН необхідна ЗНТ, причому **летальність** в таких випадках досить висока – **25-71 %**
- ❖ **Дворічна тривалість життя у таких пацієнтів – 19%**

Актуальність питання для КЛ «Феофанія»

- ❖ За 2011-2012 роки було проведено - **894** рентгенконтрастних довенних обстеження
- ❖ За 2011-2012 роки **5** пацієнтів з КІН **потребували гемодіалізу**
- ❖ З них **2** – **продовжують гемодіаліз пожиттєво**

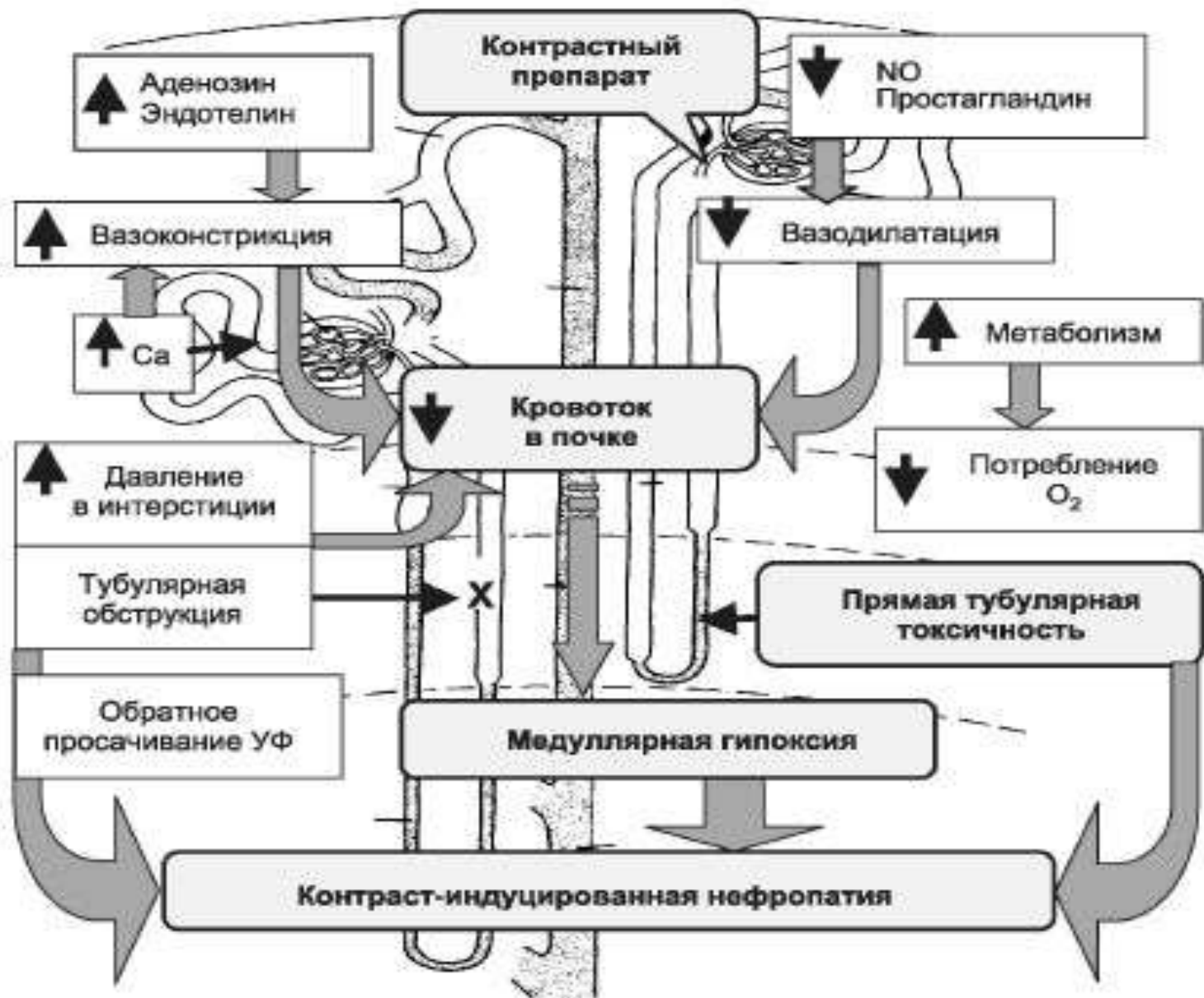
Патогенетичні механізми контраст-індукованої нефропатії та розвитку ГУН

Контрастні речовини вільно фільтруються в нирковому клубочку і не реабсорбуються, їх концентрація в просвіті ниркового каналця в **50-100 разів вища**, ніж в крові – тому навіть ізо- та гіпоосмолярні РКП сприяють **гіперосмолярності сечі** та прямому **цитотоксичному ефекту на епітелій**.

Головний гемодинамічний ефект РКП - **вазоконстрикція** за рахунок збільшення локальної концентрації аденозину із **зниженням ниркового кровотоку та ШКФ**. Це призводить до **гіпоксії каналцевого епітелію**, його злущуванню в просвіт каналця та **розвитку ГУН**

Ренальные факторы риска

ПРЕРЕНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА



Фактори ризику, пов'язані з рентгенконтрастними препаратами

- Осмолярність препарату
- Великий об'єм введення препарату
- Шлях введення
- Повторне застосування протягом 24-72 год
- Ускладнення при попередньому застосуванні РКП

Тип РКП		Міжнародна назва	Комерційна назва
Іонні	Мономери високоосмолярні	Амідотризоат	Урографін, Тріомбрас Гіпак, Тразограф
		Метризоат	Ізопак
		Йоталамат	Конрей, Вазорей
		Йодамід	Йодамід
		Йокситаламат	Телебрікс
	Дімери низькоосмолярні	Йоксаглат	Гексабрікс
Не іонні	Мономери низькоосмолярні	Йопромід	Ультравіст
		Йогексол	Омніпак, Томогексол
		Йопамідол	Йопамірол
		Йобитридол	Ксенетікс
		Йоверсол	Оптірей
		Йомепрол	Іомерон
	Дімери ізоосмолярні	Йодіксанол	Візіпак

Об'єм, частота та спосіб застосування РКП

Об'єм РКП та його повторне застосування з коротким інтервалом (< 48 год) корелюють з ризиком РКН.

Нефротоксичність рідко виникає при використанні РКП в об'ємі < 100 мл.

При коронарографії застосування кожних 100 мл РКП пов'язано із \uparrow ризику нефропатії на 12%.

Нефротоксичність вища при в/а введенні, ніж в/в.

Фактори ризику пацієнта

Передіснуюча хронічна хвороба нирок

Наявність цукрового діабету

Зменшення ефективного внутрішньо-судинного об'єму:

Серцева недостатність (III та IV за NYHA)

Інфаркт міокарду

Цироз печінки

Нефротичний синдром

Застосування діуретиків (особливо фуросеміду)

Абдомінальні втрати рідини

Дегідратація

Фактори ризику пацієнта

Тривала гіпотонія

супутній прийом діуретиків та інгібіторів АПФ

Метаболічні порушення

цукровий діабет

гіперурікемія

гіперкальціємія

гіперхолестеринемія

Множинна мієлома

Нефротоксичні препарати

нестероїдні протизапальні

аміноглікозиди

амфотеріцин В

циклоспорин А

препарати на основі платини

сульфаніламід

Фактори ризику пацієнта

Похилий вік: старше 70 років

Артеріальна гіпертензія

Анемія

Протеїнурія

Сепсис

Атопічна алергія

Стратифікація факторів ризику

В більшості випадків РК обстеження є спланованою процедурою та проблема гострого пошкодження нирок може бути зведена до мінімуму при виявленні пацієнтів групи ризику і відповідної їх підготовки. Згідно рекомендацій Європейської спілки урогенітальної радіології (ESUR), наявність передіснуючого ушкодження нирок (рівень Cr сироватки >120 мкмоль/л; ШКФ <50 мл/хв/1,73 м²) та цукрового діабету пов'язано з високим ризиком КІН після застосування РКП, як і поєднання 3 та більше станів, що наведені в таблиці нижче.

Фактори ризику контраст-індукованої нефропатії (ESUR, 2003)

- 1 Вік понад 70 років
- 2 Цукровий діабет
- 3 Повторне застосування рентгенконтрасту
- 4 Застійна серцева недостатність
- 5 Цироз печінки
- 6 Нефротичний синдром
- 7 Периферійна ангіопатія
- 8 Застосування діуретиків, особливо фуросеміду
- 9 НСПЗП, Циклоспорін, Аміноглікозиди, Амфотеріцин В
- 10 Артеріальна гіпертензія
- 11 Гіперурікемія та гіперхолестеринемія
- 12 Множинна мієлома

R. Mehran та співавт. була запропонована **бальна оцінка ступеня ризику КІН** перед проведенням ендovasкулярних процедур.

Її модифікували В. Barrett и Р. Parfrey.

До факторів ризику автори віднесли клінічні стани, пов'язані з пацієнтом та з процедурою.

На підставі сумарної оцінки балів визначається категорія ступеня ризику: низька, помірна, висока та дуже висока. Відповідно, імовірність гострого зниження функції нирок зростає із збільшенням сумарного балу ризику. Так, при низькому ступені ризику частота випадків КІН складає 7,5%, а серед пацієнтів з дуже високим ступенем – 57,3%.

Фактор ризику	Кількість балів
Систолічний АТ <80 мм рт. ст. понад 1 годину	5
Інотропна підтримка	5
Застосування аортальної контрпульсації	5
Серцева недостатність (NYHA III—IV ФК), набряк легень в анамнезі або їх поєднання	5
Вік >75 років	4
Гематокрит <39% (чол) або <36% (жін)	3
Цукровий діабет	3
Об'єм контрастного препарату	1 на кожні 100 мл
Креатинін сироватки >133 мкмоль/л	4
або ШКФ (по MDRD):	
від 40 до <60 мл/хв/1,73 м ²	2
від 20 до 39 мл/хв/1,73 м ²	4
<20 мл/хв/1,73 м ²	6

Оцінка факторів ризику

Категорія ризику	Загальні бали	Ризик КІН у %	Ризик ГД у %
Низький	5	7,5	0,04
Помірний	від 6 до 10	14	0,12
Високий	від 11 до 15	26	1,09
Дуже високий	16 та ↑	57	12,6

Пацієнти з нормальною нирковою функцією та відсутністю визнаних факторів ризику КІН не потребують профілактичних втручань перед рентген-контрастним обстеженням.

У пацієнтів з наявністю факторів ризику КІН проводиться їх бальна сумарна оцінка та з'ясовується співвідношення ризик КІН/користь обстеження.

У пацієнтів з високим ризиком КІН слід використовувати альтернативні візуалізуючі методи діагностики при умові, що вони в змозі забезпечити необхідну інформативність.

При неможливості використання альтернативних методів слід провести:

1. модифікацію факторів ризику
2. відповідну фармакологічну підготовку

Модифікація факторів ризику

1. Виведення з циркуляторного колапсу до отримання темпу діурезу 1 мл/кг/год.
2. Корекція електролітних розладів, особливо гіпо Mg 2+
3. За 3-4 доби до планового РК-обстеження відмінити (якщо це не погіршить перебіг захворювання) потенційно нефротоксичні препарати:
 - НСПЗП
 - Аміноглікозиди
 - Цисплатіна
 - Циклоспорін А
 - Амфотеріцин В
 - Інгібітори кальцинейріна (Такролімус)
 - Діуретики
 - Інгібітори АПФ та БРА II
 - **Метформін** (відмінити за добу до обстеження та не приймати 2-3 доби після обстеження) – перевести на простий інсулін при потребі.

Передпроцедурні методи профілактики КІН

Відміна нефротоксичних препаратів за 3 доби

Контрастний препарат ізо- або гіпоосмолярний.

Розрахунок мінімально ефективного об'єму

**Визначення креатиніну, сечовини, електролітів
за 3-4 доби до та протягом 48-72 годин після обстеження**

**Гідратація 0,9 % NaCl або 4% бікарбонатом натрію довенно
1 мл/кг/год протягом 6-12 год перед процедурою та
протягом 12-24 годин після процедури**

**N- ацетил цистеїн 600 мг (1200 мг при ХХН та ЦД)
перорально 2 рази на добу перед процедурою та в день
процедури або 150 мг/кг довенно протягом 5 год**

Ефективність в профілактиці КІН не доведена та не рекомендується

1. Антагоністи аденозину: теофілін, амінофілін
2. Селективний агоніст допамін-1 рецепторів:
фенолдопам
3. Блокатори Са каналів: нефідіпін, нетрендіпін
4. Діуретики: фуросемід та манітол
5. Допамін
6. Передсердний натрій уретичний петпид
7. Блокатори рецепторів ендотеліну
8. Простагландин E 1
9. Превентивний гемодіаліз

Тактика інформованого ризику

1. Провести лікуючим лікарем бальну оцінку ступеня ризику виникнення КІН, задокументувати це в історії хвороби.
2. Пояснити пацієнту, що інформація від контрастного обстеження буде більш корисною (якщо це так), ніж ризик КІН.
3. При високому ступені ризику обговорити можливий розвиток ГУН з перспективою термінальної ХХН та позиттивним проведенням гемодіалізу. При потребі – залучити лікаря нефролога з досвідом проведення програмного гемодіалізу.
4. Роз'яснити необхідність проведення інфузійної терапії перед та після обстеження за для попередження розвитку КІН.
5. Належним чином оформити поінформовану згоду пацієнта з вказанням крайніх варіантів несприятливого перебігу обстеження: анафілактичний шок, діалізна терапія тощо.
6. Обов'язково контролювати та задокументувати в історії хвороби функцією нирок протягом 72 годин після обстеження.

Висновки та пропозиції по КІН

- Обов'язково перед призначенням обстеження з контрастним підсиленням лікуючому лікарю визначити **фактори ризику**, провести **бальну оцінку** ступеня ризику із **відображенням в історії хвороби**
- Поінформувати пацієнта про наявні ризики та належним чином оформити **поінформовану згоду**
- Визначити показники креатиніну, сечовини, добового діурезу
- **Відмінити нефротоксичні** препарати **за 3 доби**
- Провести відповідну **гідратацію напередодні та після** дослідження:
1 мл/кг/год 0,9 % NaCl протягом 6-12 годин
- Провести пероральне навантаження АЦЦ:
600 (1200) мг 2 р/д за добу до та вранці в день обстеження
- **Проводити контроль** креатиніну та добового діурезу після дослідження **протягом 72 годин.**

Нефрогенний системний фіброз

- ❖ Захворювання виникає переважно після МРТ обстеження з в/в введенням препаратів на основі **гадолінію** у пацієнтів, яким проводять програмний гемодіаліз, або які мають швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²
- ❖ Його клінічні прояви нагадують склеродермію, а наслідки можуть варіювати від незначних залишкових до смертельних. Раніше його описували як склеромікседемоподібний фіброзуючий синдром, асоційований з ХНН.
- ❖ На початку захворювання характерна поява набряку та червоних болючих бляшок, переважно на кінцівках та тулубі. Пізніше виникає потовщення, індурація та затвердіння шкіри дистальних відділів кінцівок, іноді тулуба. Шкіра обличчя зазвичай не страждає. В патологічний процес втягуються і внутрішні органи: серце, легені, печінка, підшлункова залоза, м'язи, що і обумовлює несприятливий прогноз.
- ❖ В якості ведучого механізму розглядається феномен трансметалаяції, тобто **вивільнення гадолінію з хелатного комплексу** в обмін на ендogenous метали організму.
- ❖ Вільний гадоліній зв'язується з тканинами.
- ❖ До процесу долучаються циркулюючі клітини, що викликають фіброз крізь активацію продукції цитокінів і Т-клітин.
- ❖ До факторів, що збільшують ризик розвитку НСФ відносять також запальні стани, метаболічний ацидоз, високі рівні кальцію та фосфатів в крові, призначення великих доз еритропоєтинів.

Нефрогенний системний фіброз

- ❖ В Університеті Копенгагену (Данія, 2006 р.) були розглянуті всі підтверджені випадки НСФ (n=13): клінічні данні, дози гадодіаміду, наступний перебіг хвороби.
- ❖ Було з'ясовано, що до розвитку НСФ всім хворим вводився гадодіамід.
- ❖ Тривалість періоду від моменту введення до перших ознак хвороби 2-75 діб.
- ❖ Сім (54%) пацієнтів втратили працездатність
- ❖ Один помер через 21 місяць після введення препарату
- ❖ Будь-яких подій/ впливів інших чинників, що були б загальними для більшої частини пацієнтів, за виключенням введення гадодіаміду, виявлено не було.
- ❖ Ці результати свідчать про причинну роль гадодіаміду в розвитку НСФ.

Препарати, що використовуються для МРТ досліджень

- Найчастіше викликають НСФ:

Gadodiamide (**Omniscan**® – GE Healthcare)

Gadopentetate dimeglumine (**Magnevist**® – Bayer HealthCare)

Gadoversetamide (**OptiMARK**® – Covidien)

- Рідше викликають НСФ :

Gadobenate dimeglumine (**MultiHance**® – Bracco Diagnostics)

Gadoteridol (**ProHance**® – Bracco Diagnostics)

Gadoteric acid (**Dotarem**® – Guerbet – as of this writing not FDA-approved for use in the U.S.)

Gadobutrol (**Gadavist**® – Bayer HealthCare Pharmaceuticals)

- Найрідше викликають НСФ :

Gadofosveset (**Ablavar**® – Lantheus Medical Imaging)

Gadoxetic acid (**Eovist**® – Bayer HealthCare Pharmaceuticals)

Висновок

Враховуючи, що ефективна терапія НСФ невідома, особливе значення набуває виявлення хворих з високим ризиком його виникнення. Зважаючи на те, що більшість хворих з нефрогенним системним фіброзом мали ХХН 4 та 5 ст, (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), або отримували замісну ниркову терапію, на думку експертів, гадоліній-вмісні контрастні препарати можуть використовуватись тільки у хворих з ХХН 0-3.

Питання???

1.

2.

3.

4.



ВСЕ У ВАШИХ РУКАХ



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !!!