Научная статья

УДК 615.065

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-7-18

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ

Владимир Иванович Петров, Анна Александровна Кудашева✉, Денис Владимирович Фролов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

✉gorechka@yandex.ru

Резюме. Медицинская визуализация стала важным диагностическим и терапевтическим инструментом в клинической медицине в эпоху великих технологических достижений. Одной из наиболее частых и важных нежелательных лекарственных реакций при проведении ангиографических исследований является контраст-индуцированная нефропатия. Необходимо изучение эпидемиологии, факторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии, снижение расходов на лечение осложнений, возможных путей профилактики и лечения для снижения частоты и тяжести данного осложнения, повышения качества терапии пациентов.

Материалы и методы. Поиск информации в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, e-library и др. осуществлялся с применением следующих слов и словосочетаний: чрескожное коронарное вмешательство, коронароангиография, контраст-индуцированная нефропатия.

Результаты. Частота развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении коронароангиографии варьирует от 2 до 25 %, однако в группах пациентов высокого риска может достигать 50 %. Для предотвращения развития контраст-индуцированной нефропатии существует ряд фармакологических и нефармакологических подходов. Наиболее актуальна профилактика ее у пациентов высокого риска.

Выводы. Минимизация объема рентгеноконтрастного средства, предотвращение и коррекция гиповолемии, предотвращение активации вазоконстрикции являются наиболее эффективными мерами для предотвращения контраст-индуцированной нефропатии.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, нежелательные лекарственные реакции, острый коронарный синдром

Original article

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY: PREVALENCE, DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

Vladimir I. Petrov, Anna A. Kudashev✉, Denis V. Frolov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉gorechka@yandex.ru

Resume. Medical imaging has become an important diagnostic and therapeutic tool in clinical medicine in the era of great technological advances. One of the most frequent and important adverse drug reactions during angiographic studies is contrast-induced nephropathy. Study of epidemiology, risk factors for the development of contrast-induced nephropathy, possible ways of prevention and treatment to reduce the frequency and severity of this complication, improve the quality of patient therapy and reduce the cost of treating complications.

© Петров В.И., Кудашева А.А., Фролов Д.В., 2022

Materials and methods. The search for information in the database PubMed, Scopus, Web of Science, e-library, etc. was carried out using the following words and phrases: percutaneous coronary intervention, coronary angiography, contrast-induced nephropathy.

Results. The incidence of contrast-induced nephropathy during coronary angiography varies from 2 to 25 %, however, in high-risk groups it can reach 50 %. To prevent the development of contrast-induced nephropathy, there are a number of pharmacological and non-pharmacological approaches. Its prevention is most relevant in high-risk patients.

Conclusions. Minimizing the volume of the radiopaque agent, preventing and correcting hypovolemia, preventing the activation of vasoconstriction are the most effective measures to prevent contrast-induced nephropathy.

Keywords: contrast-induced nephropathy, undesirable drug reactions, acute coronary syndrome

В настоящее время все большее внимание уделяется роли лекарственных средств (ЛС) в развитии патологии почек – важному этиологическому фактору как острого почечного повреждения (ОПП), так и хронической болезни почек (ХБП). Около 20 % острого повреждения почек (ОПП) на амбулаторном и госпитальном этапе связано с применением ЛС [1]. Наиболее часто ОПП регистрируется в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В последние годы, в связи с широким распространением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), усложнением и удлинением времени проведения процедуры у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в ОРИТ все большую актуальность приобретает ОПП после введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, то есть контраст-индуцированной (КИН), или рентгеноконтрастной нефропатии (РКН). Так, например, в Волгоградской области за 2018 г. было выполнено 2159 ангиопластик, из них 2089 со стентированием, за 2019 г. – 2562 пластики и 2421 стентирование, за 2019 г. – 2554 и 2444 соответственно. А в 2021 г. за 10 месяцев, с января по октябрь, было выполнено 2174 ангиопластики коронарных артерий, при том на долю плановых стентирований у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) пришлось 15,1 % (329 человек) и соответственно 74,9 % (1875 человек) с диагнозом ОКС. С 2018 по 2021 гг. количество выполняемых коронарных интервенций возросло в среднем с 180 до 218 процедур в месяц, и это только по Волгоградской области, численность населения которой составляет 2 474 556 человек. Широкое распространение ЧКВ при ОКС и пациентов с хронической ИБС диктует необходимость разработки мер по ранней диагностике, профилактике и лечению КИН.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ современной достоверной информации о распространенности, факторах риска, мерах диагностики, профилактики и лечения КИН для повышения безопасности терапии пациентов с ишемической болезнью сердца, госпитализированных как по экстренным показаниям, так и в плановом порядке для проведения ЧКВ.

Поиск информации в базе данных PubMed, Scopus, Web of Science, e-library и др. осуществлялся с применением следующих слов и словосочетаний: чрескоронарное вмешательство, коронароангиография, рентгеноконтрастная нефропатия.

Согласно клиническим практическим рекомендациям, КИН – это состояние, при котором нарушение функции почек развивается в течение 3 дней после внутрисосудистого введения контрастного препарата при отсутствии альтернативной причины [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КИН

Распространенность ОПП и КИН в ОРИТ, по данным разных авторов, сильно варьирует, что связано в том числе с применением различных критериев для постановки диагноза ОПП и КИН. В отечественных клинических рекомендациях 2018 года по применению контрастных препаратов в лучевой диагностике критерием развития КИН принято считать повышение креатинина сыворотки более чем на 25 % или на 44 мкмоль/л (0,5 мг/л) [3].

В когортном исследовании Mehta R.L. и соавт. [3], где в качестве критериев развития ОПП было выбрано повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л или 0,5 мг/дл, среди 618 пациентов с ОПП, находящихся на лечении в ОРИТ пяти медицинских центров США с февраля 1999 г. по август 2001 г., в 109 (17,6 %) случаев была выявлена связь с приемом ЛС, из них у 54 пациентов (49,5 % всех лекарственно-индуцированных нефропатий) ОПП развилась после применения рентгеноконтрастных ЛС [4].

В проспективном международном исследовании Uchino S. и соавт. [4], охватившем 54 стационара в 23 странах, в качестве критериев ОПП были выбраны олигурия менее 200 мл за 12 часов и/или повышение мочевины более чем 30 ммоль/л. ОПП было выявлено у 1738 пациентов из 29269, госпитализированных в ОРИТ за период 2000–2001 год (**5,7 %**; ДИ95 5,5–6,0 %). Среди 1738 пациентов с ОПП у 328 (**19 %**) была выявлена лекарственно-индуцированная нефропатия, в том числе связанная с применением РКЛС [4].

В 2015 году были опубликованы данные международного проспективного эпидемиологического исследования ОПП исследования AKI-EPI (The Acute Kidney Injury-Epidemiologic Prospective Investigation) [5], в котором впервые применялись новые критерии KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) для постановки диагноза и стадии ОПП.

Согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболевания почек KDIGO [2] по диагностике и лечению ОПП 2012 года ОПП ставится при наличии одного из трех критериев:

1. Повышение креатинина крови более чем на 26,5 мкмоль/л от исходного в течение 48 часов.

2. Повышение креатинина крови до ⩾1,5 раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней).

3. Объем мочи < 0,5 мл/кг/ч за 6 часов.

В исследовании AKI-EPI согласно новым критериям ОПП было выявлено у 57,3 % пациентов, госпитализированных в ОРИТ, что превышает данные исследований, ранее применявшие менее жесткие критерии для постановки диагноза.

Длительное время КИН считалась не тяжелым обратимым изменением со стороны лабораторных тестов, оценивающих функцию почек. Так, в отечественных рекомендациях по применению РКЛС указано, что РКН является не болезнью, а временным изменением функции почек и биохимического состава крови под влиянием РКЛС, которое у большей части пациентов проходит бесследно. Однако у части пациентов из групп высокого риска ОПП и РКН могут быть предикторами развития серьезных осложнений [7, 8, 9].

В исследовании AKI-EPI шанс летального исхода среди пациентов с ОПП в зависимости от стадии ОПП по сравнению с пациентами без ОПП был выше на 68 %, в 3 и в 7 раз: 1-я стадия ОПП ОШ 1,679 [95 % доверительный интервал (ДИ95) 0,890–3,169; p = 0,109]; 2-я стадия ОПП ОШ 2,945 (ДИ95 1,382–6,276; p = 0,005), 3-я стадия ОПП ОШ 6,884 (ДИ95 3,876–12,229; p < 0,001) [5].

Внутрибольничная летальность в исследовании Rihal и соавт., в котором принимало участие 7586 пациентов клиники Мауо, прошедших процедуру ЧКВ, среди 254 (3,3 %) пациентов с РКН почти в 16 раз превышала летальность пациентов без РКН (22 % с РКН, 1,4 % без РКН, p < 0,0001), смертность в течение первого года была в 3 раза выше среди пациентов с РКН (12,1 % с РКН и 3,7 % без РКН, p < 0,0001) [6].

Частота КИН в исследовании Maioli M. и соавт. составила 12,1 % (180 среди 1490 пациентов, прошедших через ЧКВ). У 136 (81,4 % пациентов с КИН среди выживших 167) показатели креатинина крови через 3 месяца вернулись к исходным значениям (транзиторная КИН), однако у оставшихся 31 (18,6 %) они оставались повышенными (персистирующая КИН). Внутрибольничная летальность среди пациентов с КИН составила 5,6 %, без КИН – 0,9 %. Наблюдение за пациентами в течение 5 лет после выписки из стационара показало увеличение риска смерти, диализа и/или больших сердечно-сосудистых событий в 2,4 раза среди пациентов с персистирующей КИН и в 1,6 раз среди пациентов с транзиторной КИН по сравнению с пациентами без КИН [7].

При анализе полученных данных большинство авторов затрудняется точно определить непосредственный вклад РКН в повышение летальности пациентов, так как многие факторы риска развития РКН совпадают с факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС. Развитие РКН скорее можно рассматривать в качестве фактора риска неблагоприятного исхода, нежели его причиной. Нарушения гемодинамики у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ОКС, существенно влияет как на риск развития ОПН, так и на неблагоприятный исход.

Большинство исследований, посвященных изучению распространенности КИН, проводились у госпитализированных пациентов, в том числе госпитализированных по экстренным показаниям. Однако и в амбулаторной практике среди пациентов, не имеющих острого нарушения гемодинамики, требующего госпитализации в ОРИТ, частота развития РКН может достигать 4 % [10].

В исследовании Weisbord S.D. и соавт. [11] изучалась частота развития РКН на фоне внутривенного применения йодсодержащих РКЛС среди амбулаторных и госпитализированных пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 60 мл/мин/1,73м^2 без терминальной ХБП. Повышение креатинина более чем на 25 % от исходного уровня наблюдалось у 3,6 % (9/248) амбулаторных пациентов и 12,6 % (15/119) госпитализированных (p = 0,001). Изучению распространенности РКН у амбулаторных пациентов в большинстве случаев мешало отсутствие контрольного измерение уровня креатинина после введения РКЛС. Однако данные, полученные на амбулаторных пациентов, позволяют оценить роль именно РКЛС в развитии ОПП, а не только нарушения гемодинамики, характерные для пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ОКС.

Таким образом, частота развития рентгеноконтрастной нефропатии при проведении коронароангиографии варьирует от 2 до 25 %, однако в группах пациентов высокого риска может достигать 50 %. Среди амбулаторных пациентов без нарушений гемодинамики при проведении планового рентгеноконтрастного исследования частота развития РКН может достигать 3–4 %.

ФАКТОРЫ РИСКА КИН

Нефротоксичные ЛС способны оказывать негативное воздействие на все отделы нефрона, вызывая как гломерулярное, так и тубулярное повреждение [12].

Хотя точные механизмы развития РКН до настоящего времени до конца не изучены, в патофизиологии КИН важную играют следующие механизмы:

- локальная ишемия почки, вследствие вызванной РКЛС вазоконстрикции;
- прямое токсическое воздействие РКЛС на нейрон вследствие оксидантного стресса, вызванного свободными радикалами;
- повреждение нефрона вследствие цитокинового стресса;
- стимуляция апоптоза РКЛС;
- форсированный диурез, вызванный введением РКЛС [13].

В целом, **факторы риска** развития РКН можно разделить на две группы: факторы риска, зависящие от пациента, и факторы со стороны вмешательства.

К факторам риска КИН со стороны пациента можно отнести [13]:

- ХБП со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин;
- сахарный диабет;
- возраст старше 75 лет;
- неконтролируемую артериальную гипертензию;
- гипотензию, потребовавшую введения инотропных препаратов;
- хроническую сердечную недостаточность (ХСН);
- применение внутриаортальной баллонной контрпульсации аорты;
- анемию;
- гипоальбуминемию;
- цирроз печени.

Факторы риска, связанные с процедурой ангиографии:

- объем, осмоляльность, вязкость применяемого РКЛС;
- повторное введение РКЛС в течение 72 часов.

К другим факторам риска можно также отнести одновременный прием нефротоксичных ЛС, особенно диуретиков, нестероидных противовоспалительных ЛС и аминогликозидов.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее важных факторов риска развития РКН, в связи с чем представляет интерес изучение РКН у пациентов, уже имеющих незначительные нарушения со стороны почек до введения РКЛС. В ретроспективных исследованиях Gruberg L. и соавт. [8] и Dangas G. [9], использовавших базу данных 7741 пациента, прошедшего процедуру ЧКВ, РКН была диагностирована у 14,8 % пациентов (1069/7741). Среди 7741 пациента 439 пациентов исходно имели ХБП. Проведение ЧКВ у 37,7 % (161/439) пациентов с ХБП осложнилось развитием РКН. Внутрибольничная летальность пациентов с исходной ХБП в группе пациентов с РКН была в 3 раза выше по сравнению с пациентами без РКН (14,9 и 4,9 %, $p < 0{,}001$).

Для оценки риска развития КИН в помощь практикующим врачам было разработано несколько оценочных шкал. Bartholomew B.A. и соавт. [14] на основании базы данных 20479 пациентов разработали шкалу оценки риска КИН на основании восьми параметров, таких как клиренс креатинина менее 60 мл/мин, применение ВАБКА, экстренные показания для проведения коронароангиографии, сахарный диабет, ХСН, гипертония, периферическое заболевание сосудов и объем применяемого РКЛС. Согласно данным Bartholomew B.A. у пациентов с максимально высоким риском по разработанной шкале вероятность развития КИН составляет 28 % и летального исхода – 17 %.

Шкала риска КИН, разработанная Mehran и соавт. [15] на основании базы данных 8357 пациентов, подвергшихся процедуре ЧКВ, включает гипотензию в течение более 1 часа, применение ВАБКП, III и IV функциональный класс ХСН по NYHA (New York Heart Association), возраст старше 75 лет, анемия (гематокрит у мужчин менее 39 %, у женщин менее 36 %), сахарный диабет, объем РКЛС (1 балл на каждые 100 мл, исходный креатинин более 132 мкмоль/л). Вероятность развития КИН, по данным Mehran, составляет 7,5 % при низком риске (сумма баллов ⩽5), 14 % при среднем (сумма балов 6–10), 26,1 % при высоком риске (сумма баллов 1–16) и 57,3 % при очень высоком риске развития КИН (⩾16 баллов). Надо отметить, что в последующем проспективных исследований по валидации опубликованных шкал риска не проводилось [15].

ДИАГНОСТИКА КИН

Повышение креатинина на 25 % и более от исходного уровня в течение 48–72 часов с момента введения РКЛС после исключения других причин развития ОПП является ключевым моментом для выявления КИН. Ацидоз и гиперкалиемия могут быть дополнительными сопутствующими лабораторными

изменениями. Что касается объема выделяемой мочи, у пациентов с КИН может наблюдаться как олигурия и анурия, так и нормальный темп диуреза [16].

Обычно проходит 24–48 часов от введения РКЛС и реакции со стороны креатинина крови, что не позволяет выявить повреждение почек на более ранних стадиях. В настоящее время изучается возможность применения нескольких биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения почек на ранних стадиях ОПП, таких как цистицин-С, липокалин, интерлейкин-18 и другие.

1. Биомаркеры, определяемые в плазме крови:

Цистатин-С (CysC) – низкомолеклярный белок, продуцируемый с постоянной скоростью всеми клетками, обладающими ядром. Данный белок свободно фильтруется в мочу и полностью метаболизируется в проксимальных канальцах. Повышение уровня CysC в плазме крови является маркером снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Повышение уровня CysC в плазме крови наблюдается также при применении глюкокортикостероидов, нарушении функции щитовидной железы, системной воспалительной реакции, неоплазии, с возрастом и с увеличением мышечной массы [17]. Saydam O. и соавт. [18] показали значимое повышение уровня CysC через 4 часа после введения РКЛС и высокую корреляцию уровня CysC и креатинина, предложив CysC в качестве достоверного раннего маркера развития РКН у пациентов, подвергшихся интервенционным вмешательствам.

Плазменный нейтрофил-желатиназа-ассоциированный **липокалин** (Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin), известный как человеческий нейтрофильный липокалин, значительно повышается при РКН через 2 часа от введения РКЛС [19, 20].

2. Соединения, продуцируемые в канальцевом эпителии почек в условиях ОПП и в повышенных количествах выделяемые в мочу:

Мочевой нейтрофил-желатиназа-ассоциированный **липокалин** (липокалин-2, Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, uNGAL), белок-транспортер железа, быстро кумулирующийся в канальцах почек и в моче после воздействия на почку токсических веществ или ишемии. Zappitelli M. и соавт. [21] в исследовании на 150 пациентов с КИН показали, что uNGAL может служить ранним маркером повреждения почек, реагируя быстрее сывороточного креатинина, а именно повышаясь через 2 часа после процедуры ЧКВ.

Интерлейкин-18 (фактор, продуцирующий продукцию интерферона-гамма) – специфический маркер некроза проксимальных почечных канальцев. Диагностическим значимым является повышение его уровня в моче выше 60 пг/мл через 24 часа после введения РКЛС [22].

Молекула почечного повреждения-2 (Urinary kidney injury molecule-1 KIM-1) – трансмембранный протеин, в норме не определяемый в моче. Данный белок обнаруживается в моче при токсическом или ишемическом повреждении эпителия проксимальных почечных канальцев [23].

Na+/H+ обменник типа 3 (NHE-3) – связывающий белок жирной кислоты печени (Urinary liver-type fatty acid-binding protein L-FABP), представляет собой фермент, обычно локализующийся в щеточной кайме проксимальных канальцев и выделяющийся в мочу при ОПП [24].

В настоящее время повышение сывороточного креатинина считается точным и доступным, но отсроченным способом диагностики РКН. Определение ранних биомаркеров почечного повреждения, таких как цистицин С и других, может повысить качество лечения пациентов с осложнениями после ЧКВ и улучшит прогноз.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КИН

Для предотвращения развития КИН существует ряд фармакологических и нефармакологических подходов. Наиболее актуальна профилактика КИН у пациентов высокого риска, таких как пациентов с ОПП иди ранее существующей ХБП. В настоящее время хорошо изучены такие методы профилактики развития РКН, как минимизация объема РКЛС, предотвращение и коррекция гиповолемии, предотвращение активации вазоконстрикции. Также для снижения риска развития РКН следует избегать одновременного использования других нефротоксических ЛС, таких как диуретики, аминогликозиды, НПВС [15].

Профилактика КИН, связанная с выбором РКЛС. При проведении КАГ в качестве РКЛС применяют водорастворимые йодсодержащие препараты. Они выводятся из организма преимущественно почками, менее 1 % от введенной дозы РКЛС у пациентов с нормальной функцией почек имеет внепочечный путь выведения. Период полувыведения РКЛС составляет примерно 2 ч, 75 % ЛС выводится в течение 4 ч и 98 % – 24 ч. В канальцах почек РКЛС вызывает повышение осмотического давления, что приводит к значительному повышению экскреции натрия, воды и других электролитов, включая магний. Полиурия приводит к повышению внутриканальцевого давления и уменьшению объема циркулирующей плазмы крови (ОЦК), что, в свою очередь, приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что вносит свой вклад в развитие ОПП [26].

Нефротоксичность РКЛС является дозозависимой, поэтому проведение ЧКВ с рациональным ограничением объема РКЛС – один из важнейших факторов профилактики РКН. Объем РКЛС – независимый фактор риска развития РКН, при этом даже применение РКЛС в количестве 30 мл может приводить к развитию ОПП у пациентов группы высокого риска, в то время как в целом среди общей популяции применение гиперсомолярных РКЛС в объеме более 100 мл существенно повышает риск развития РКН у пациентов и без предшествующей ХБП.

Brown J.R. и соавт. [25] изучали влияние объема РКЛС, массы тела и исходного уровня креатинина на риск развития РКН. Они разработали формулу для расчета максимально допустимого объема РКЛС, превышение которого сопровождается высоким риском развития нефропатии и необходимости в гемодиализе.

Формула Brown J.R.:

максимально допустимый объем РКЛС, мл =
= 5 × вес, кг / (88,4 × креатинин в плазме крови, мкмоль/л).

Нефротоксичность РКЛС также зависит от ионности (ионные и не ионные РКЛС), осмоляльности и вязкости. Наиболее часто в диагностической практике при КАГ применяют водорастворимые йодсодержащие контрастные препараты, которые могут быть как ионными, так и неионными. В настоящее время из-за высокой токсичности ионные РКЛС используются крайне редко.

Таблица 1

Водорастворимые йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства

Осмоляльность РКЛС	МНН	Тип РКЛС	Торговые названия в РФ (ГРЛС)
Высокоосмоляльные препараты	Диатризоат, Метризоат,	Ионный, мономер	Не зарегистрированы в РФ
Изоосмоляльные препараты	Йодиксанол	Неионный димер,	**Визипак**, Йодискан, Йодиксанол
Низкоосмоляльные препараты	Йопромид	Неионный мономер	**Ультравист**, Йопромид
	Йогексол	Неионный, мономер	**Омнипак,** Рингаскан, Ниоскан, Иобрикс, Интровиз, Томогексол и др.
	Йопамидол	Неионный, мономер	Сканлюск, Йопамискан, Йопамиро
	Йоверсол	Неионный, мономер	Оптирей
	Йобитриол	Неионный, мономер	Ксенетикс

Более безопасными для применения являются низко- и изоосмолярные неионные контрастные препараты – они не диссоциируют в крови, легче переносятся пациентами и значительно реже вызывают побочные реакции, чем высокоосмоляльные ионные РКЛС.

Данные по сравнительной безопасности изо- и низкоосмолярных РКЛС противоречивы, существуют исследования, доказывающие преимущества изоосмоляльных по сравнению с низкоосмоляльными, и наоборот.

Например, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании NEPHRIC (Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography) [26] сравнивалась безопасность изо-осмолярного димерного неионного РКЛС йодиксанола и низкоосмоляльного мономерного РКЛС йогексола у 129 пациентов высокого риска (сопутствующий сахарный диабет с исходным креатинином 133–309 мкмоль/л (1,5–3,5 мг/дл).

Повышение креатинина на 3-й день после проведения ангиографии с применением йодиксанола было ниже на 37 мкмоль/л (0,42 мг/дл), чем в группе йогексола (p = 0,0001) [26].

А в исследовании Alexopoulos E. и соавт. [27] на 222 пациентов с исходным креатинином выше 106 мкмоль/л (1,2 мг/дл) частота КИН после применения йодиксанола была на 0,5 % выше, чем в группе йогексола.

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых наиболее часто применяющихся в РФ рентгеноконтрастных лекарственных средств

Препарат (концентрация йода), мг/мл	Осмоляльность, мОсм/кг H_2O при температуре 37 °С	Вязкость, мПА с	
		при температуре 20 °С	при температуре 37 °С
Йодиксанол 270#	**290**	11,3	5,8
Йодиксанол 320*	**290**	25,4	11,4
Йопромид 240	480	4,9	2,8
Йопромид 300	590	8,9	4,7
Йопромид 370*	770	22,0	10,0
Йогексол 240	510	5,6	3,3
Йогексол 300	640	11,6	6,1
Йогексол 350*	735–880	20,4	10,4
Йогексол 370*	780	23,3	10,6

*Рекомендовано для проведения КАГ;
#возможно при проведении КАГ детям.

Несмотря на известную токсичность йодсодержащих РКЛС и попытки разработать новые, не йодсодержащие препараты, такие как например гадолинсодержащие, в настоящее время другие РКЛС для проведения КАГ не одобрены.

Гемодиализ, перитонеальный диализ и гемофильтрация. Гемодиализ в прерывистом режиме, перитонеальный диализ или гемофильтрация эффективно удаляют молекулы РКЛС из плазмы крови. Ряд исследователей изучали профилактическое применение данных методик у пациентов высокого риска с предшествующей ХБП, однако результаты этих исследований противоречивы и не позволяют рекомендовать их рутинное применение для профилактики развития КИН [28, 29, 30].

Инфузионная терапия. Повышение объема циркулирующей плазмы крови (ОЦК) является одной из наиболее эффективных стратегий снижения риска развития РКН. Инфузионная терапия приводит к снижению концентрации РКЛС в плазме крови, снижая нефротоксический эффект. Кроме того, инфузионая терапия нормализует внутрипочечную гемодинамику и снижает активность ренин-ангиотензин альдостероновой системы, минимизируя таким образом ренальную вазоконстрикцию [31, 32].

В исследованиях Bader B.D. и соавт. [33] и Stacul F. и соавт. [34] показаны преимущества применения физиологического (0,9 %) раствора по сравнению с гипотоническим раствором хлорида натрия (0,45 %), вводившимися со скоростью 1,0–1,5 мл/кг/ч за 3–12 ч до проведения ЧКВ и в течение 6–24 часов после под контролем диуреза с целевым темпом диуреза не менее 150 мл/ч. В ряде исследований сравнивали ренопротективный эффект перорального и внутривенного применения жидкостей. Так, в исследовании Taylor A.J. и соавт. [35] не было доказано преимущества одного метода над другим, в то время как Trivedi H. и соавт. [36] выявили меньшую частоту развития КИН у пациентов, получающих инфузионную терапию. Yoshikawa D. и соавт. [37] показали высокую обратную корреляцию между объемом жидкости, принимаемой *per os*, и повышением креатинина в % от исходного через 24 часа от проведения КИН (r = -0,66, p < 0,0001). Однако у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью, как острой, так и хронической (фракция выброса менее 40 %), требуется ограничение объема инфузионной терапии.

N-ацетилцистеин (АЦЦ). Начало применения АЦЦ для профилактики КИН было обусловлено его антиоксидантными свойствами за счет связывания свободных радикалов, что предположительно могло приводить к улучшению эндотелиозависимой вазодилатации [38, 39]. Ренопротективные свойства АЦЦ были продемонстрированы в ряде клинических исследованиях на относительно небольших выборках пациентов [40]. Однако после крупного рандомизированного исследования и метаанализа энтузиазм в отношении применения АЦЦ прошел. В крупном рандомизированном исследовании Применение АЦЦ для РКН (Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy

Trial – ACT), включающем 2308 пациентов, которым выполнялась КАГ или периферическая сосудистая ангиография, имеющим хотя бы один фактор риска (возраст >70, СД, почечную недостаточность, сердечную недостаточность или гипотензию) пациенты были рандомизированы на группу пациентов, получающих АЦЦ (1200 мг в два приема до и 1200 мг после ангиографического исследования) и группу пациентов, получающих плацебо. Частота КИН как в группе АЦЦ, так и в группе плацебо была одинакова и составила 12,7 % (относительный риск 1,0, ДИ 95 % 0,81–1,25, p = 0,97). Подобные результаты были получены и при стратификационном анализе, включая подгруппы пациентов с почечной недостаточностью [41].

В настоящее время АЦЦ одобрен для клинического применения для лечения интоксикации ацетомифеном, но не для профилактики РКН, что может быть связано с серьезными побочными эффектами. Применение АЦЦ внутривенно в высоких дозах при лечении интоксикации, вызванной парацетамолом, может приводить к негативному влиянию на миокард и свертывающую систему крови, что крайне нежелательно у пациентов во время ЧКВ особенно на фоне ОКС. Также среди пациентов с бронхиальной астмой отмечено до 48 % случаев развития анафилактоидных реакций с одним летальным исходом на фоне применения АЦЦ в высоких дозах. Тем не менее, для профилактики РКН в исследованиях применяются низкие дозы, в большинстве случаев 600 мг 2 раза в день внутривенно [42].

Бикарбонат натрия. Считается, что бикарбонат натрия может снизить риск развития РКН за счет защелачивания мочи, что приводит к снижению продукции свободных радикалов [40]. Тем не менее в клинических исследованиях получены противоречивые результаты по эффективности применения бикарбоната натрия. В некоторых клинических исследованиях и метаанализах внутривенное введение бикарбоната натрия значимо снижает риск развития РКН по сравнению с внутривенным введением изотонического раствора хлорида натрия совместно или без ацетилцистеина (АЦЦ) [43, 44, 45, 46]. Тем не менее другие клинические исследования [47, 48] не подтверждают какую-либо пользу от применения соды. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании Maioli M. и соавт. [49] среди 502 пациентов с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, рандомицированных в группу натрия бикарбоната (+АЦЦ) и физиологического раствора (+АЦЦ), РКН была диагностирована у 10 % (25) пациентов первой группы и 11,5 % (29) второй (p = 0,60). Среднее повышение уровня креатинина у пациентов первой и второй группы также статистически значимо не отличалось и составило (0,9 ± 0,6) мг/дл в группе бикарбоната натрия и (0,7 ± 0,2) мл/дл в группе физиологического раствора (p = 0,15). В настоящее время отсутствуют убедительные данные, позволяющие рекомендовать рутинное применение бикарбоната натрия в клиниках.

Аскорбиновая кислота. Аскорбиновая кислота является антиоксидантом, применение которого изучалось для профилактики РКН, однако данные исследований противоречивы. Так, в одном рандомизированном контролированном исследовании, включившем 231 пациента, частота КИН после проведения КАГ была ниже, по сравнению с плацебо [50]. Тем не менее в другом двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 143) не удалось показать преимущества аскорбиновой кислоты перед плацебо для профилактики развития КИН [51]. В рандомизированном контролированном исследовании, включившем 212 пациентов, проходящим процедуру КАГ, с исходным клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, частота развития РКН была выше в группе пациентов, получающих аскорбиновую кислоту, по сравнению с пациентами, получающими АЦЦ [52]. Тем не менее эта разница была статистически недостоверной. В настоящее время применение аскорбиновой кислоты в рекомендациях по профилактике РКН считается не оправданным.

Ингибиторы ГМК-СоА редуктазы – статины. Статины широко применяются в качестве гиполипидемических препаратов, в том числе среди большого количества пациентов, нуждающихся в проведении ЧКВ. Статины известны своими плейотропными эффектами – противовоспалительными и антиоксидантными, что может снизить риск развития РКН [53, 54]. В метаанализе терапия статинами, начатая не менее чем за 7 дней до проведения КАГ, приводит к снижению риска развития РКН (p < 0,05) [55].

Дофамин. Низкие дозы дофамина (0,5–2,5 мг/кг/мин) ранее рассматривались в качестве препаратов, способных расширять сосуды почек и, таким образом, стимулировать диурез, оказывая нефропротективное действие. Результаты ряда небольших нерандомизированных исследований продемонстрировали эффективность дофамина по профилактики КИН, однако последующие крупные рандомизированные контролируемые исследования опровергли наличие способность дофамина в низких дозах предотвращать развитие КИН [40]. В настоящее время

дофамин не рекомендуется применять для стимуляции, что официально указано в инструкции к ЛС «Дофамин».

Сульфат магния. Одним из перспективных направлений для профилактики РКН является применение сульфата магния. При развитии нефропатий чаще всего нарушается процесс реабсорбции магния, что способствует развитию гипомагниемии. Сахарный диабет, важный фактор риска развития РКН, также является одной из ведущих причин развития гипомагниемии. Пациенты с сахарным диабетом и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающие петлевые и тиазидные диуретики, исходно перед процедурой ЧКВ могут иметь гипомагниемию. Введение йодсодержащих РКЛС вызывает осмотический диурез и способствует потерям магния с мочой. Коррекция исходной гипомагниемии и патологических потерь магния, вызванных осмотическим диурезом, при введении РКЛС на фоне адекватной инфузионной терапии физиологическим раствором под контролем диуреза может способствовать снижению риска развития РКН. Дополнительный нефропротективный эффект сульфата магния также может быть связан с предотвращением вазоконстрикции, вызванной введением РКЛС [56, 57] (F и 22). На основании данных о возможных ренопротективных свойствах препаратов магния у пациентов с сахарным диабетом, ХБП и патогенезе РКН (осмотический диурез и вазоконстрикция почечных артерий, вызываемые РКЛС) было высказано предположение о возможном применении препаратов магния для профилактики РКН. Так, Firouzi A. и соавт. [56] в проспективном рандомизированном исследовании на 122 пациентах изучали эффективность применения сульфата магния в дополнение к стандартной профилактике КИН. Пациенты были рандомизированы на группу стандартной терапии (n = 64) и группу пациентов, которым в дополнение к стандартной терапии вводили внутривенно 1 г сульфата магния непосредственно перед ЧКВ (n = 62). Креатинин плазмы крови измеряли перед ЧКВ и через 48 часов. КИН определялась при повышении креатинина на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) и более или на 25 % и более от исходного уровня. До проведения ЧКВ статистически значимой разницы по уровню креатинина между группами выявлено не было. Контрольная группа и группа сульфата магния были сопоставимы по рискам развития РКН. После проведения ЧКВ КИН была диагностирована у 17 (26,6 %) пациентов контрольной группы и 9 (14,5 %) пациентов, получавших сульфат магния. Креатинин плазмы крови в группе сульфата магния через 48 часов после ЧКВ был достоверно ниже (p = 0,01) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в 2015 году впервые было рекомендовано профилактическое применение сульфата магния в дополнение к традиционной инфузионной терапии при введении РКЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение ЧКВ при ОКС и пациентов с ХИБС диктует необходимость разработки мер по ранней диагностике, профилактике и лечению рентгеноконтрастной нефропатии. Наряду с мероприятиями, направленными на уменьшение нефротоксического воздействия РКЛС, такими как выбор РКЛС и уменьшение объема вводимого препарата, достаточный объем инфузии, представляет интерес поиск доступных и безопасных ЛС, позволяющих снизить риск развития КИН или уменьшить степень тяжести и проявления КИН. Одним из перспективных ЛС, применение которых возможно у пациентов при проведении ЧКВ как на фоне ОКС, так и на фоне хронической ИБС, является сульфат магния. Доступность и относительная безопасность указанного препарата, предварительные результаты, полученные в исследовании Firouzi A. и соавт. [56], большой опыт применения при различных состояниях позволяют рекомендовать магния сульфат для дальнейшего изучения в целях профилактики и лечения РКН, особенно у пациентов, подвергающихся процедуре ЧКВ на фоне ОКС.

REFERENCES

1. Cynthia A. Naughton Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Physician*. 2008;78(6):743–750.

2. Fliser D., Laville M., Covic A. et al. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263–4272.

3. Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613–1621.

4. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813–818.

5. Hoste E.A.J., Bagshaw S.M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411–1423. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7.

6. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105:2259–2264.

7. Maioli M., Toso A., Leoncini M. et al. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012;125:3099–3107.

8. Gruberg L., Mehran R., Dangas G. et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52:409–*416*.

9. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E. et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005;95:13–19.

10. Mitchell A.M., Jones A.E., Tumlin J.A., Kline J.A. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:4–9.

11. Weisbord S.D., Hartwig K.C., Sonel A.F., Fine M.J., Palevsky P. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(7):879–885. doi: 10.1002/ccd.21565.

12. Awdishu L., Meht R.L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology*. 2017;18:124.

13. Hossain M.A., Costanzo E., Cosentino J. et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:1–9.

14. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkipati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004;93:1515–1519.

15. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393–1399.

16. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy, Biochemical Pharmacology. 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113664.

17. Soto K., Coelho S., Rodrigues B. et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1745–1754.

18. Saydam O., Türkmen E., Portakal O. et al. Emerging biomarker for predicting acute kidney injury after cardiac surgery: cystatin C. *Turk J Med Sci*. 2018;48(6):1096–1103. doi: 10.3906/sag-1704-96.

19. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A. et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1752–1761.

20. Bachorzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci*. 2009;54:221–224.

21. Zappitelli M., Washburn K.K., Arikan A.A. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(4):R84.

22. Ling W., Zhaohui N., Ben H. et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008;108:176–181.

23. Nakamura T., Sugaya T., Node K., Ueda Y., Koide H. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:439–444.

24. Mohammed N.M., Mahfouz A., Achkar K., Rafie I.M., Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views*. 2013;14(3): 106–116. doi: 10.4103/1995-705X.125926.

25. Brown J.R., Robb J.F., Block C.A. et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:346–350.

26. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348(6):491–499. doi: 10.1056/NEJMoa021833.

27. Alexopoulos E., Spargias K., Kyrzopoulos S. et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am J Med Sci*. 2010;339:25–30.

28. Cruz D.N., Perazella M.A., Ronco C. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Int J Artif Organs*. 2008; 31:515–524.

29. Lee P.T., Chou K.J., Liu C.P. et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1015–1020.

30. Reinecke H., Fobker M., Wellmann J. et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: The Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:130–139.

31. Weisbord S.D., Palevsky P.M. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:273–280.

32. Briguori C., Airoldi F., D'Andrea D. et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;115:1211–1217.

33. Bader B.D., Berger E.D., Heede M.B. et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin. Nephrol*. 2004;62:1–7.

34. Stacul F., Adam A., Becker C.R. et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98(suppl)59:59–77.

35. Taylor A.J., Hotchkiss D., Morse R.W., McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest*. 1998;114:1570–1574.

36. Trivedi H., Moore H., Nasr S. et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003;93:29–34.

37. Yoshikawa D., Isobe S., Sato K. et al. Importance of oral fluid intake after coronary computed tomography angiography: An observational study. *Eur J Radiol*. 2011; 77:118–122.

38. Drager L.F., Andrade L., Barros de Toledo J.F. et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: Decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1803–1807.

39. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idee J.M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol*. 2010; 45:188–195.

40. Mohammed N.M., Mahfouz A., Achkar K., Rafie I.M., Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views*. 2013; 14(3):106–116. doi: 10.4103/1995-705X.125926**.**

41. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: Main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT) *Circulation*. 2011;124:1250–1259.

42. Thiele H., Hildebrand L., Schirdewahn C. et al. Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N- Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2201–2209.

43. Kanbay M., Covic A., Coca S.G., Turgut F., Akcay A., Parikh C.R. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:617–627.

44. Brar S.S., Hiremath S., Dangas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1584–1592.

45. Navaneethan S.D., Singh S., Appasamy S., Wing R.E., Sehgal A.R. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:617–627.

46. Hoste E.A., De Waele J.J., Gevaert S.A., Uchino S., Kellum J.A. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:747–758.

47. Zoungas S., Ninomiya T., Huxley R. et al. Systematic review: Sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2009; 151:631–638.

48. Saidin R., Zainudin S., Kong N., Maskon O., Saaidin N., Shah S. Intravenous sodium bicarbonate versus normal saline infusion as prophylaxis against contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography or angioplasty. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:766A.

49. Maioli M., Toso A., Leoncini 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*. 2008;52:599–604.

50. Spargias K., Alexopoulos E., Kyrzopoulos S. et al. Ascorbic acid prevents contrast mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing angiography or intervention. *Circulation*. 2004;110:2837–2842.

51. Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B., Reynen K., Kuhlisch E., Strasser R.H. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol*. 2007;68:279–286.

52. Jo S.H., Koo B.K., Park J.S. et al. N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2009;157:576–583.

53. Farmer J.A. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:208–217.

54. Bellosta S., Ferri N., Bernini F., Paoletti R., Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med*. 2000;32:164–176.

55. Zhang T., Shen L.H., Hu L.H., He B. Statins for the prevention of contrast induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2011;33:344–351.

56. Firouzi A., Maadani M., Kiani R. et al. Intravenous magnesium sulfate: new method in prevention of contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):521–525.

57. Zaharakis T., Pahlavan M., Keltz J. et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int*. 2002; 62:2202–2207.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

В.И. Петров – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru, https://orcid.org/0000-0002-0258-4092

А.А. Кудашева – соискатель кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; https://orcid.org/0000-0001-7983-382X

Д.В. Фролов – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; frolden@icloud.com, https://orcid.org/0000-0002-0018-9822

Статья поступила в редакцию 15.04.2022; одобрена после рецензирования 21.05.2022; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

V.I. Petrov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; brain@sprintnet.ru; https://orcid.org/0000-0002-0258-4092

A.A. Kudasheva – Candidate of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7983-382X

D.V. Frolov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery with a course in Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; frolden@icloud.com, https://orcid.org/0000-0002-0018-9822

The article was submitted 15.04.2022; approved after reviewing 21.05.2022; accepted for publication 30.05.2022.