

“Результаты новых клинических исследований по контрастным препаратам у пациентов высокого риска”

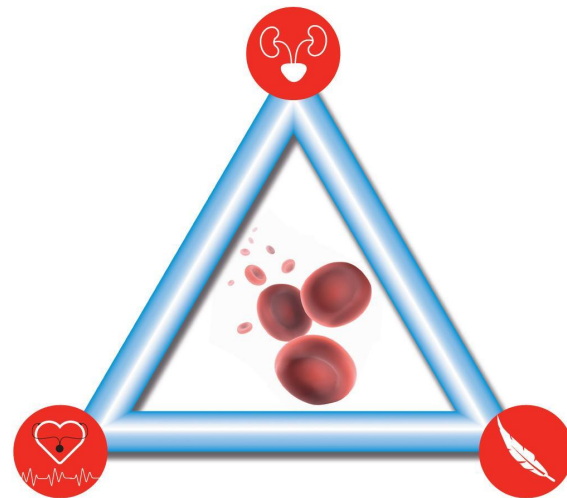
17 декабря 2008

Симпозиум

“Фармакоэкономика в радиологии.

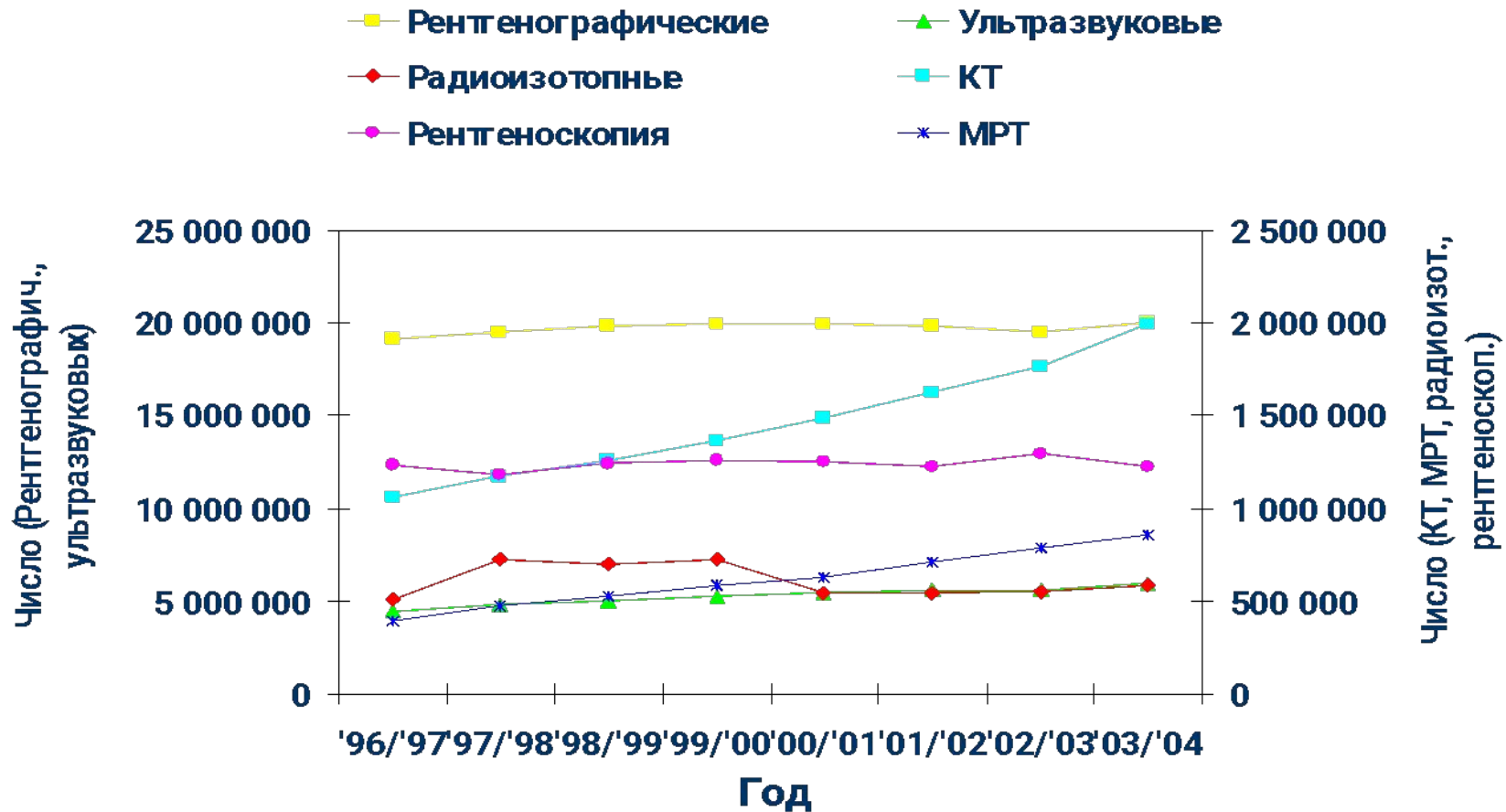
Результаты Первого Российского клинико-экономического исследования применения рентгеноконтр

Анна Домарадская
Медицинский Директор отдела Имиджинга
GE Healthcare по России/СНГ и странам Балтии



imagination at work

Тенденции изменения типов рентгенологических исследований



Рост числа КТ-сканеров и КТ-исследований

93 млн КТ-исследований/год (по миру)

- 16 исследований/1000 жителей
- 90% проведено в западных странах
= 57/1000 жителей

>25 000 КТ-сканеров (по миру)

- увеличение на 10% в год

Объем КТ-исследований увеличился на 800% с 1980 по 1998

Калра МК (МК) с соавторами. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:S2-S6.

Возрастание риска КИН

Все более и более интенсивное применение контрастных веществ заставило пристальнее относиться к выявлению и лечению больных с контрастиндуцированной нефропатией (КИН).



Контрастиндуцированная нефропатия

Определение

Нарушение функции почек после введения контрастного вещества при отсутствии :

Относительное $>25\%$ ↑

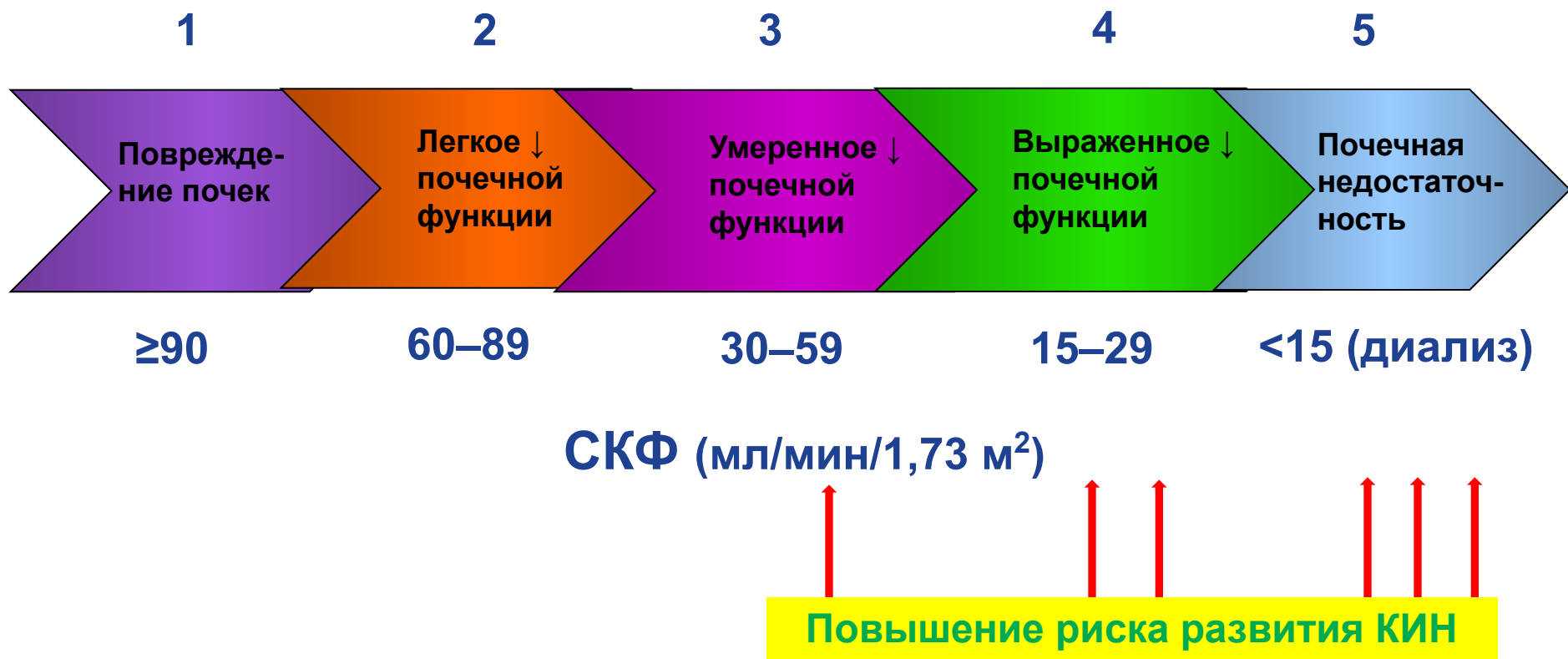
или

Абсолютное >0.5 мг/дл (≥ 44.2 μ моль/л) ↑

От исходного
уровня
креатинина

Наступает в течении 24–48 часов после введения, пик подъема наблюдается на 5–7 день, в большинстве случаев нормализация показателей наступает к 7–10

Стадии развития ХЗП



Чем опасно развитие КИН?

3^я наиболее частая причина развития
ЩПН в стационаре

Встречается примерно у 3% пациентов в
общей популяции

У пациентов из группы риска может
достигать 50%

Рост процедур с использованием КВ у
пациентов групп риска

Факторы риска КИН (Рекомендации ЕОУР)

- Повышенный уровень креатинина в сыворотке, особенно при диабетической нефропатии
- Дегидратация
- Застойная сердечная недостаточность
- Возраст старше 70 лет
- Одновременный прием нефротоксичных препаратов например, нестероидных противовоспалительных препаратов

Демографическое старение мира



Демографическое старение: люди ≥ 60 лет

- 2000: 600 млн
- 2025: 1,2 млрд
- 2050: 2 млрд

Развитые страны: очень старые люди (≥ 80)
наиболее сильно растущая часть популяции

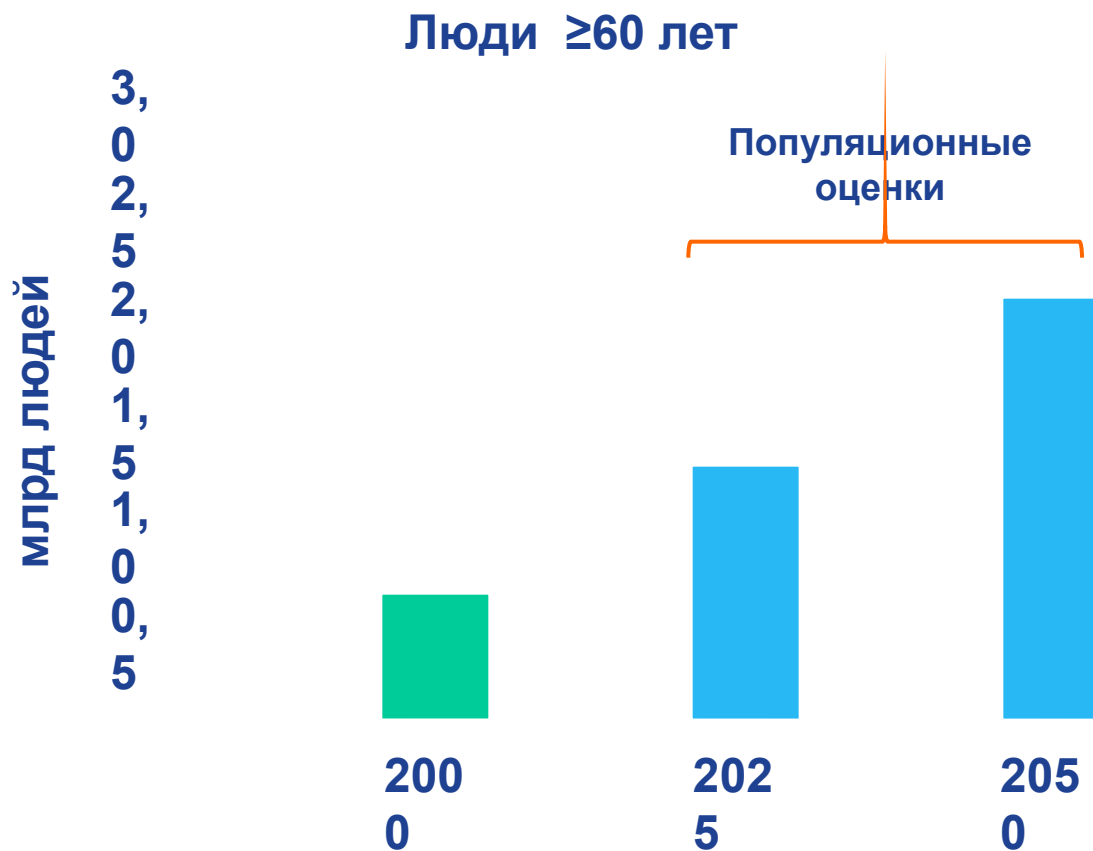


imagination at work

<http://www.who.int/ageing/en/>

Демографическое старение мира

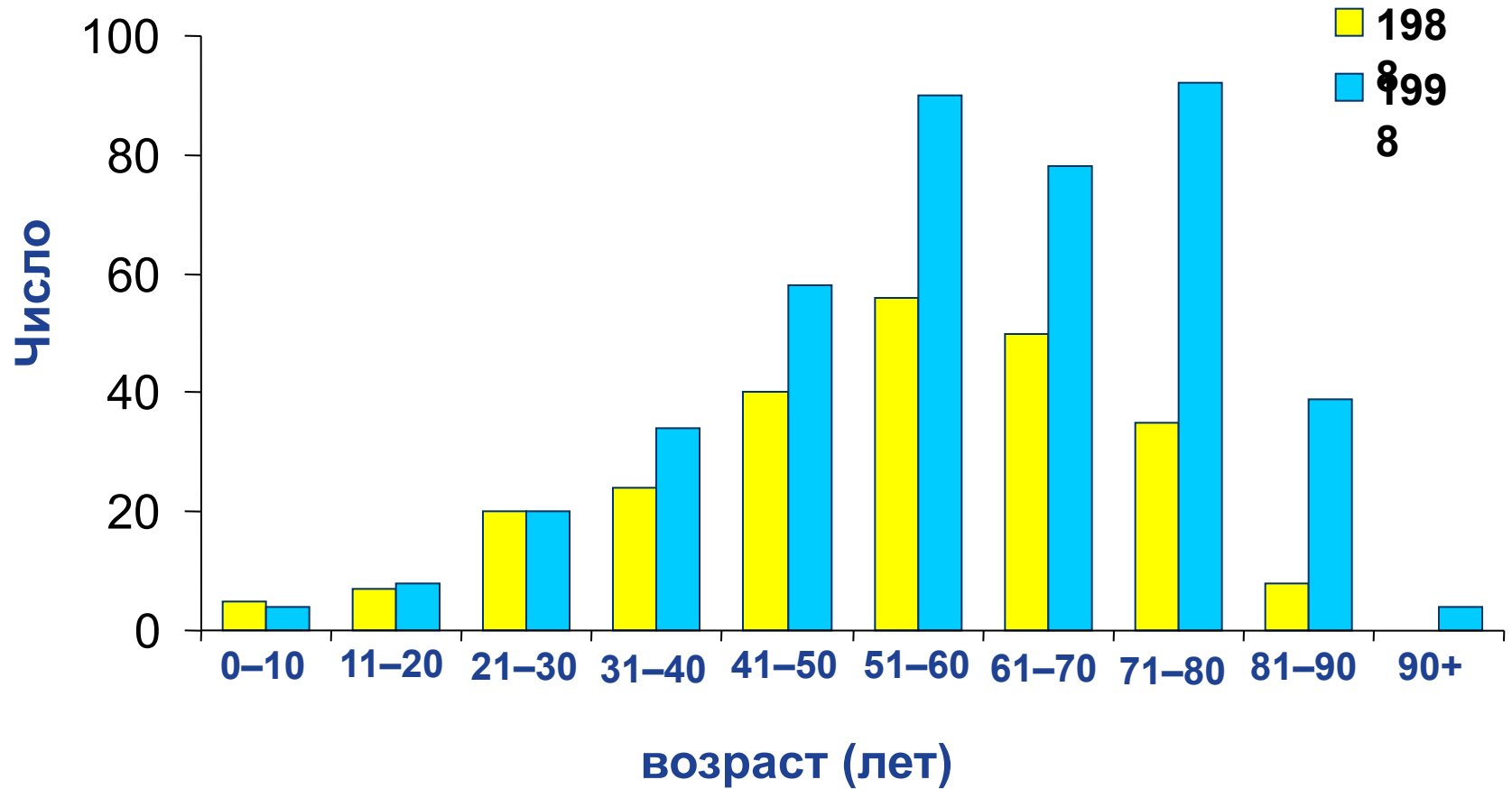
Данные ВОЗ



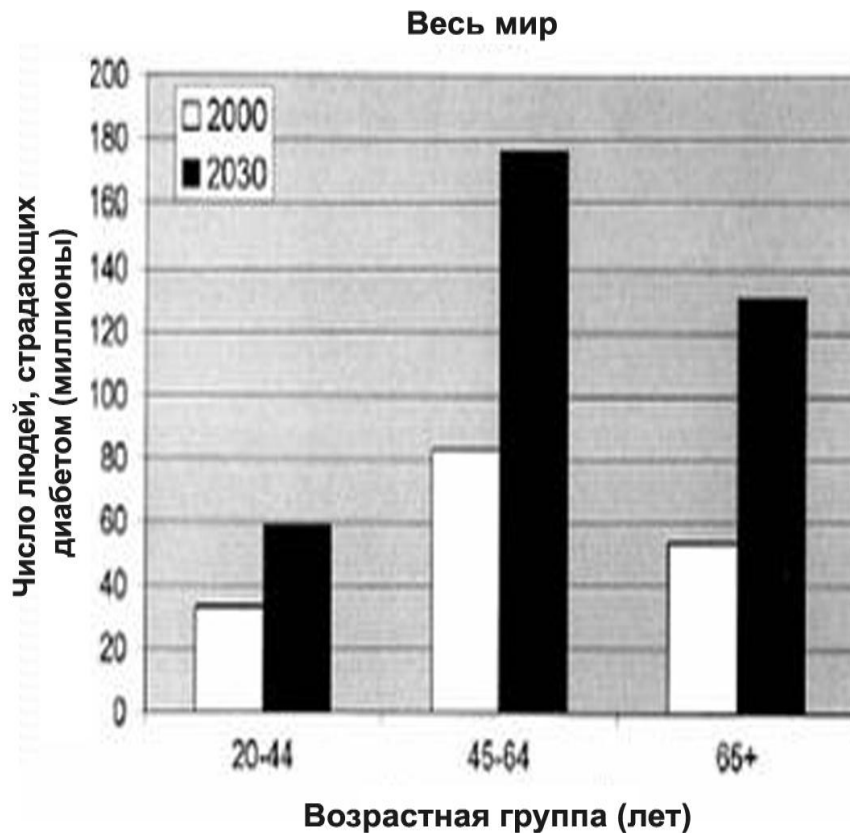
imagination at work

<http://www.who.int/hpr/ageing/index/htm>

Увеличение использования КТ по возрастным группам



Глобальный рост диабета



World Health Organization

По оценкам >180 млн людей в мире болеют диабетом

Возможно удвоение к 2030

Если не предпринять меры, то за след. 10 лет смертность от диабета >50%

По оценкам смертность от диабета >80% в странах с доходом выше среднего между 2006–2015 гг

Хроническая почечная недостаточность

Распространенность ХПН:

в США

16,8% населения (≥ 20 лет) страдают ХПН (1-5)

□ 15,9% за предыдущее десятилетие

в Европе

ХПН (степень не указана) , как минимум так же распространена, как и в США


В Великобритании

частота возникновения терминальной стадии ХПН

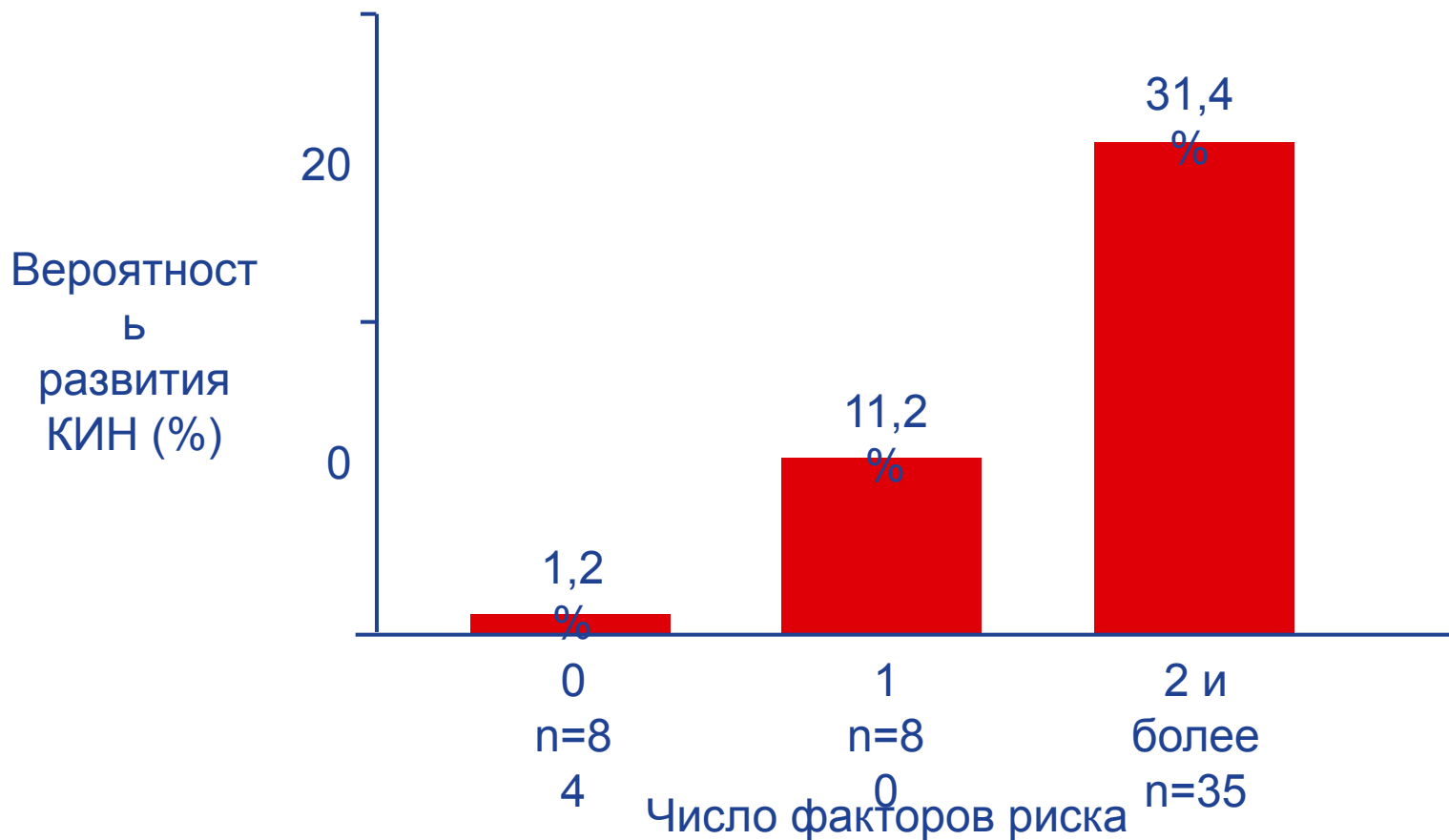
удвоилась за последние 10 лет

- Ожидается годовой прирост □ 5-8%

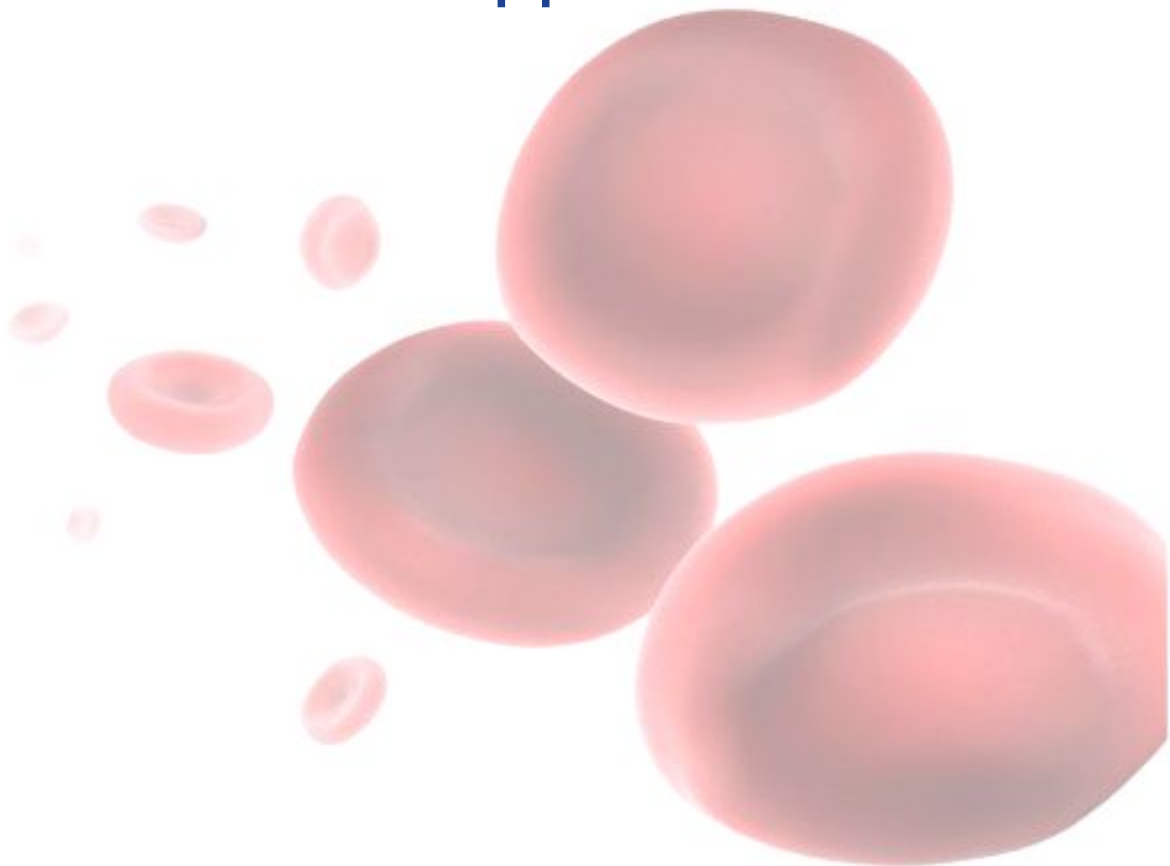
*1999-2004 По данным национального исследования здоровья и питания (NHANES), доступным по адресу <http://www.cdc.gov>; Hamer R, El Nahas AM. *BMJ*. 2006;332:563-4;

iere N et al. *Kidney Int*. 2005;68(Suppl 99):S30-38.
imagination at work

Вероятность развития КИН в зависимости от числа факторов риска у пациентов старше 70 лет¹



Может ли изоосмолярный
контрастный препарат
уменьшить риск возникновения
контрастиндуцированной нефропатии?



Физико-химические свойства

- в мг /мл (150 - 400)
- Йод составляет 40 - 50% молекулы
- В организме: всего 50 мг, 1/3 в щитовидной железе, кровь 0,05 – 0,1 мкг/мл

Водорастворимость

- Очень высокая
- Сухое вещество составляет ~ 2/3 объема

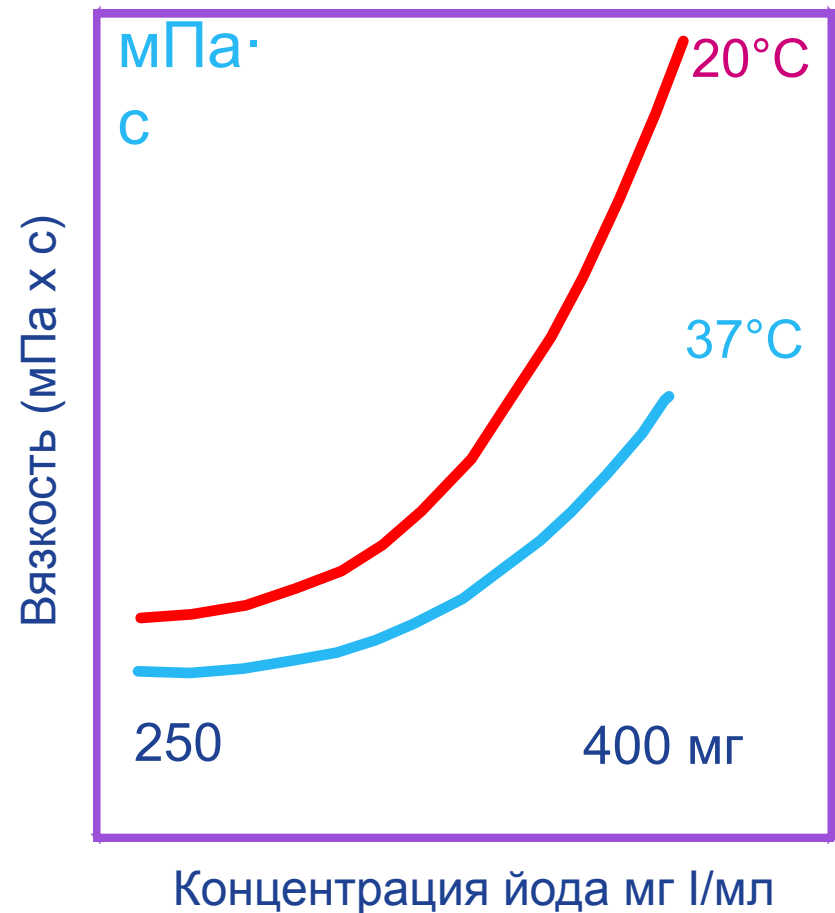
Вязкость

- Выражают в мПа·с
- Повышается с увеличением концентрации йода и размера молекул
- Снижается с увеличением T°

Осмоляльность

Повышается с увеличением ионной

imagination at work



Различающиеся осмолярности

Диапазоны осмолярности по отношению к крови для большинства наиболее часто используемых концентраций различных контрастных веществ при 37 °С (мОсм/кг H₂O)

Визипак, при всех концентрациях йода, является единственным препаратом для внутрисосудистого введения, осмолярность которого равна осмолярности крови

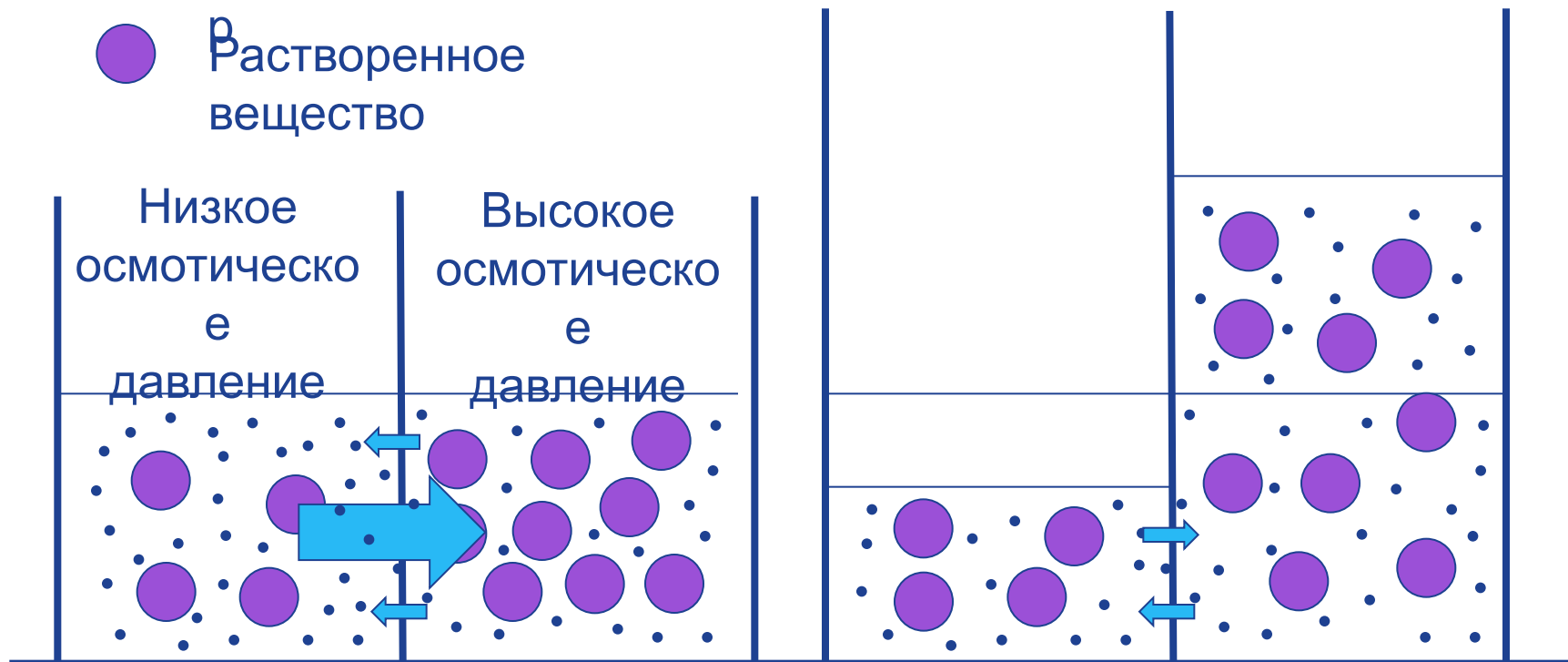


Перемещение жидкостей по градиенту осмотического давления

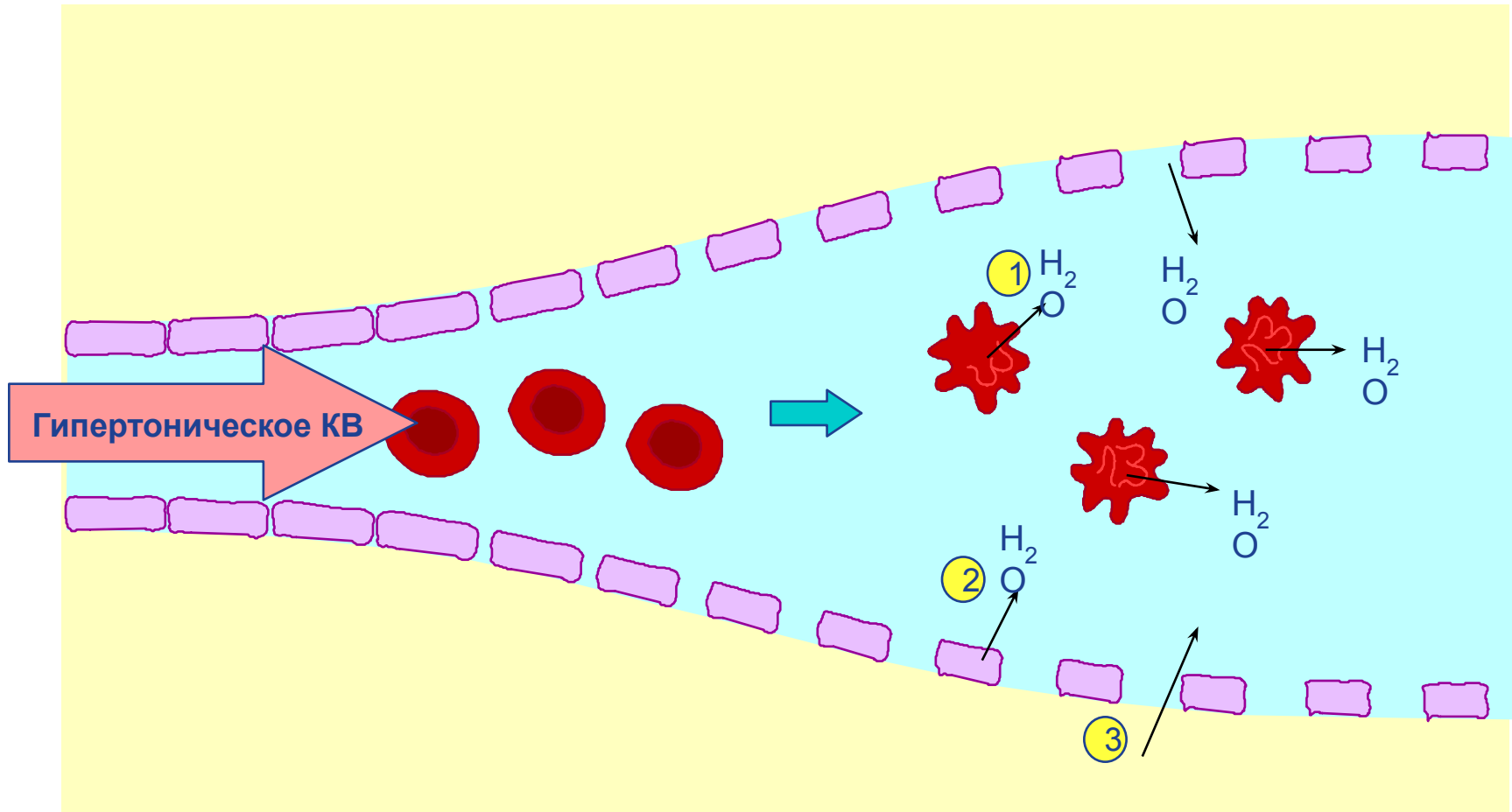
- Раство

- Растворенное вещество

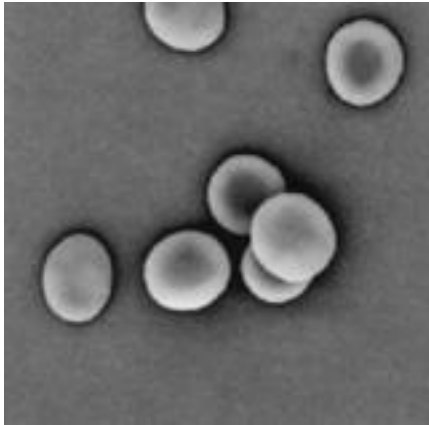
Полупроницаемая мембрана



Перемещение жидкостей по градиенту осмотического давления

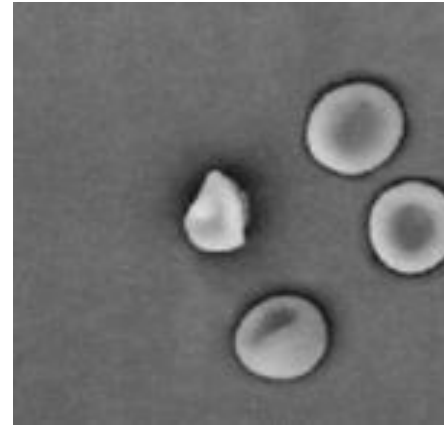


Влияние осмолярности на эритроциты человека



Физиологический
раствор

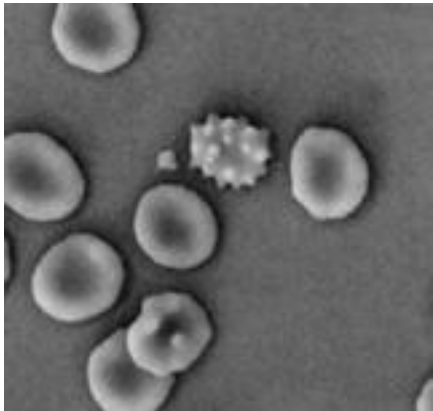
290 мОсм/кг H₂O



Йодиксанол 320

290 мОсм/кг H₂O

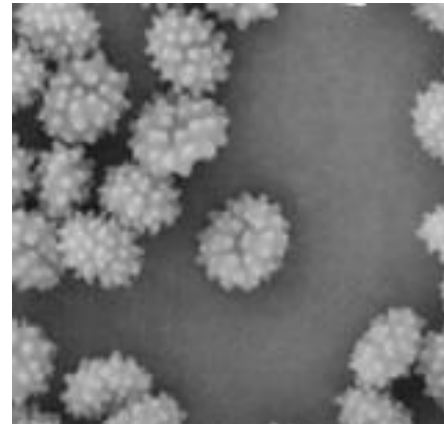
Неионный димер



Йогексол 350

844 мОсм/кг H₂O

Неионный мономер

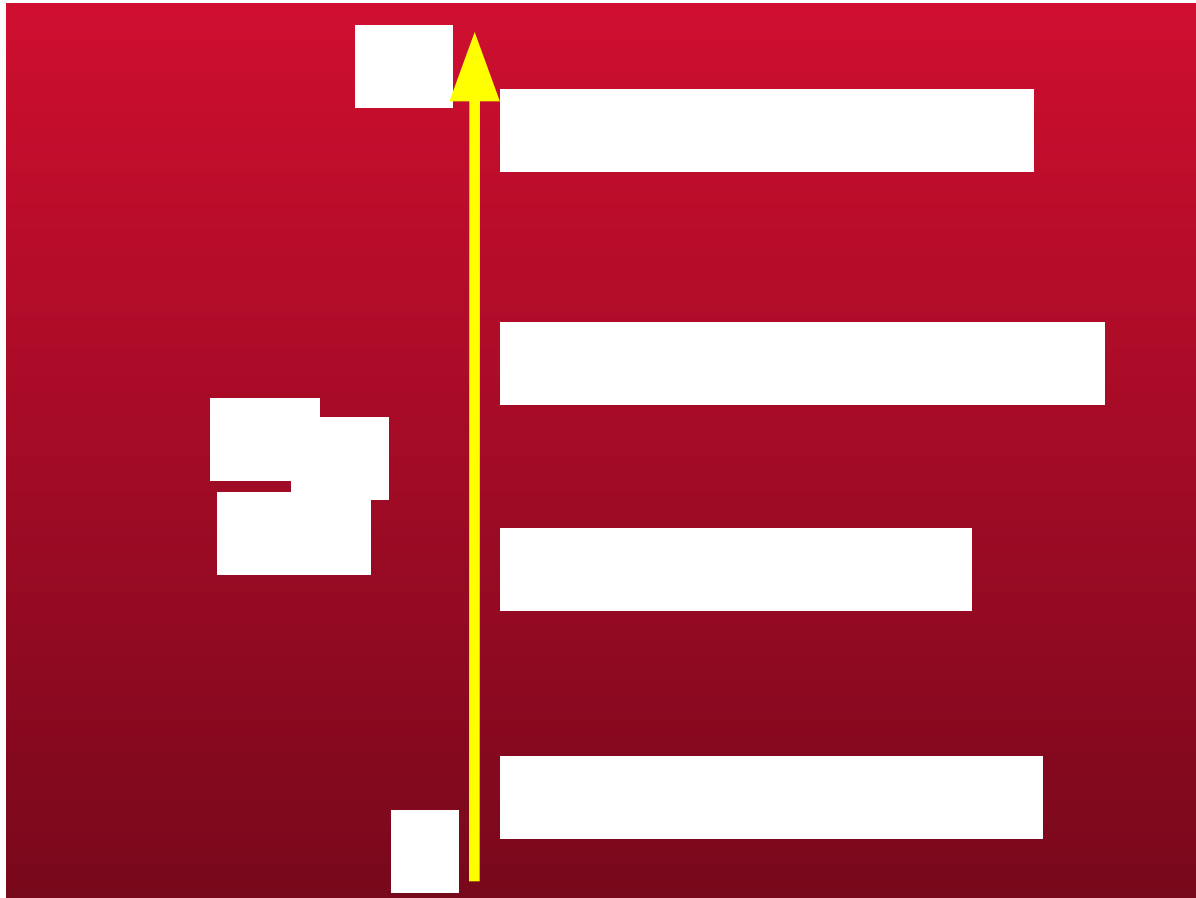


Диатризоат 370

1940 мОсм/кг H₂O

Ионный мономер

Острая токсичность рентгеноконтрастных веществ



Развитие КИН может влиять на смертность

Госпитальная смертность и смертность в отдаленном периоде

Автор	Госп. смертность, без КИН	Госп. смертность, при КИН	P<	Смертность в отдаленном периоде без КИН	Смертность в отдаленном периоде при КИН	P<
Levy '96	7%	34%	0,001
McCullough '97	1,1%	7,1% (ОПН) 35,7% (ОПНХ)	0,0000001	...	81,2% (2 года) (2 года выживания в 18,8% случаев) Больные ОПНХ	...
Gruberg '00	4,9%	14,9%	0,001	19,4% (1 год)	35,4% (1 год) Без диализа	0,001
Rihal '02	1,4%	22%	0,0001	3,7% (1 год) 14,5% (5 лет)	12,1% (1 год) 44,6% (5 лет)	0,0001
Iakovou '02	0,9%	4,7%	0,0003	13,9% (1 год)	32,3% (1 год)	0,0001
Lindsay '03	2,7% (1 год)	9,5% (1 год)	0,0001

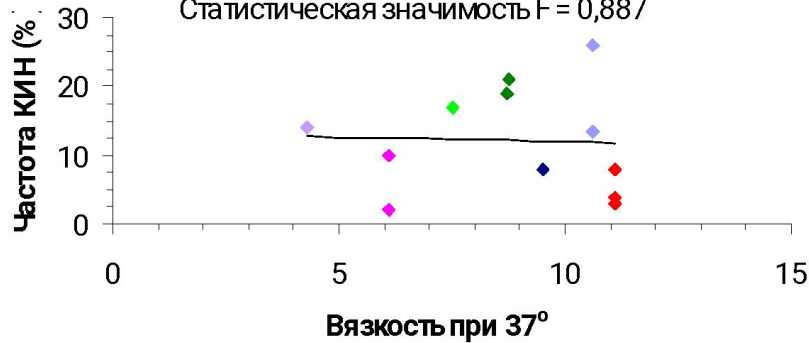
Свойства КВ и КИН

Вязкость vs. КИН

$$y = -0,1466x + 13,38$$

$$R^2 = 0,002$$

Статистическая значимость F = 0,887

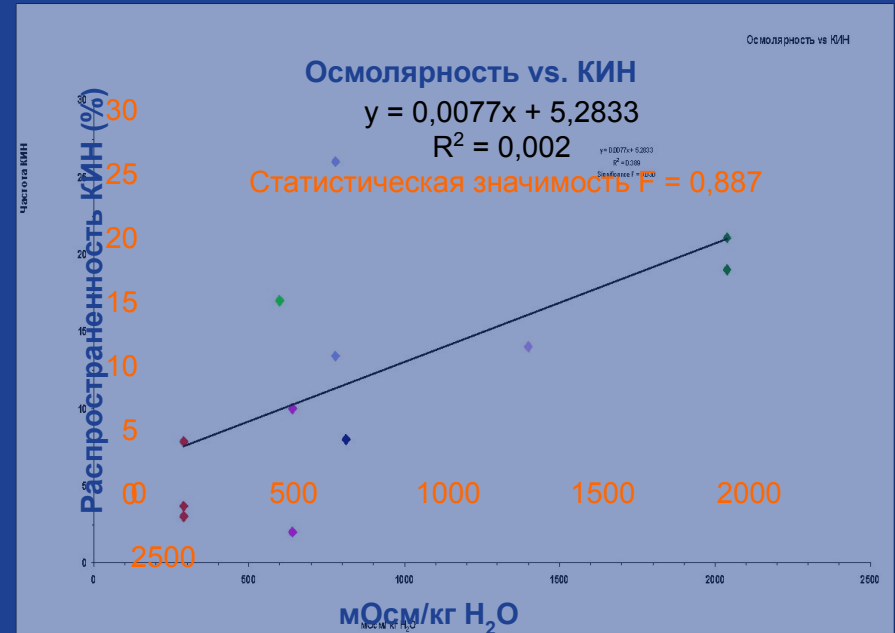


Осмолярность vs. КИН

$$y = 0,0077x + 5,2833$$

$$R^2 = 0,002$$

Статистическая значимость F = 0,887



◆ йодиксанол 320; ◆ йогексол 300; ◆ йогексол 350; ◆ йоксагат; ◆ йоталамат; ◆ йопамидол

Данные по КИН из 6 репрезентативных прямых сопоставительных исследований, включавших группы больных с различной степенью риска развития КИН, с оценкой либо частоты развития КИН, либо частоты нарушения функции почек (Harris 1991; Taliercio 1991; Rudnick 1995; Chalmers 1999; Aspelin 2003; Jo 2006). КИН диагностировали в каждом исследовании по протоколу, представленному на предыдущем слайде. Данные о вязкости и осмолярности взяты из статьи Davidson C et al. *Am J Cardiol.* 2006;98(suppl):42K—58K.



imagination at work

Сопоставление йодиксанола и йоверсола в аспекте профилактики контрастиндуцированной нефропатии у больных сахарным диабетом при КАГ или вмешательстве на коронарных сосудах

Авторы:

F Hernandez, L Mora, V Suberviola, R Martin, I Gomez, J Garcia Tejada, M Velazquez, AAlbarran, J Andreu, J Tascon.

Отделение оперативной кардиологии. Университетская больница, Мадрид, Испания.

Исследование было представлено на ежегодном заседании Европейского кардиологического общества в 2007



imagination at work

Введение

В большинстве исследований, посвященных изучению КИН, речь идет о больных с заведомо известным фоновым заболеванием почек.

В исследовании F Hernandez и др. — фокус пациенты с сахарным диабетом.

Известно, что сахарный диабет часто сопровождается развитием почечной патологии.

Полученные на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что у больных, страдающих сахарным диабетом с поражением почек, изоосмолярные контрастные вещества, в отличие от НОКВ, реже приводят к развитию КИН.

Цель исследования

Определение частоты развития КИН у больных сахарным диабетом, которым проводили *КАГ или чрескожные вмешательства на коронарных артериях сердца.*

При использовании йодиксанола (Визипака) или йоверсола.

Методы

- В исследовании участвовали 250 больных, которым проводилась диагностическая КАГ с последующим осуществлением чрескожного вмешательства на коронарных сосудах или без такого вмешательства.
- Больным в зависимости от момента включения в исследование вводили йодиксанол или йоверсол.
- Наряду с этим, до введения контраста всех больных дополнительно гидратировали инфузией 1 л физиологического раствора натрия хлорида.
- Больным также давали N-ацетилцистеин внутрь.
- Уровень креатинина определяли на исходном этапе и через 72 часа после введения контрастного вещества.
- О развитии КИН говорили, если СК достигал уровня 44,2 мкмоль/л и более или возрастал более чем на 25 % относительно исходного уровня

Результаты

Общая частота КИН составила 5,6 %

(8,3 % в группе, получавшей йоверсол и 2,5 % в группе получавшей йодиксанол) $p = 0,047$).

n-250	йоверсол (n=132)	йодиксанол(n=118)	P
Возраст	70 ± 8	69±9	0,38
Объем КВ (мл)	196±92	194±81	0,92
Исходный уровень КС (мкмоль/л)	93,7±40,7	91,9± 38,0	0,75
Уровень КС (мкмоль/л) через 72 часа	99,9±53,0	93,7±39,8	0,34
КК (мл/мин)	76±25	73±26	0,29
ЧКВ (%)	52(39,4%)	50(42,4%)	0,84
КИН(%)	11(8,3%)	3(2,5%)	0,047

Низкий показатель клиренса креатинина ($60,8 \pm 29$ мл/мин и $75,3 \pm 25$ мл/мин, $p = 0,04$) явился независимым фактором риска КИН.

Результаты (пациенты с ЧКВ)

n = 102	ЙОВЕРСОЛ (n = 52)	ЙОДИКСАНОЛ (n = 50)	P
Возраст (годы)	71 ± 8	69 ± 10	0,21
Объем контраста (мл)	273 ± 95	261 ± 73	0,47
Исходный уровень СК (мкмоль/л)	97,2 ± 48,6	83,1 ± 23,0	0,059
СК через 72 часа (мкмоль/л)	109,6 ± 66,3	87,5 ± 31,8	0,038
КК (мл/мин)	77 ± 27	78 ± 25	0,81
КИН (%)	7 (13,5%)	1 (2%)	0,02

- Общая частота КИН составила 7,8 %
- В группе йоверсола, частота КИН оказалась значительно выше, по сравнению с пациентами, получавшими йодиксанол, хотя исходный уровень креатинина у последних был также повышенным.

Выводы

С точки зрения предотвращения КИН у больных сахарным диабетом, предварительно получающих с профилактической целью внутривенную гидратационную терапию и N-АЦЦ, Визипак (йодиксанол) в случае проведения коронарографии и ЧКВ выгодно отличается от йоверсола.

Мультифакторный анализ показывает, что использование Визипака (йодиксанола) и высокий показатель клиренса гломерулярной фильтрации являются факторами, которые делают менее вероятным развитие КИН.

Сравнение безопасности и эффективности йодиксанола и йопромида у пациентов с почечной недостаточностью: рандомизированное контролируемое исследование

Авторы

Bin Nie, Wan-jun Cheng, Yan-fang Li, Zheng Cao, Qing Yang, Ying-xin Zhao, Yong-he Guo, Yu-jie Zhou, Beijing Anzhen Hospital, Beijing.

Исходная информация

- С момента публикации исследования NERHRIC в 2003, которое подтвердило преимущество йодиксанола по сравнению с ВОКВ у пациентов с ПН и СД, было проведено множество других исследований в поддержку этого факта. Наиболее значимые результаты были получены у пациентов высокого риска (Recover, McCullough, Hernandez, и т. д.)
- Увеличение использования контрастных в-в в диагностических процедурах повышенного риска и для терапевтической визуализации
- Соответствующая частота увеличения КИН и СКНЯ

Методы

Дизайн

- Одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование (в госпитале Anzhen, Пекин, Китай)
- Сравнение Визипака (320 мг йода/мл) и НОКВ йопромаида (370 мг йода/мл)
- Гидратация: в/в введение изотонического солевого раствора ≥ 4 часов до и ≥ 6 после процедуры
- Последовательные (базовый, на день 2 и на день 3) стандартизованные замеры уровня креатинина в сыворотке (SCr) после введения препарата

Пациенты

- 208 взрослых пациентов, направленных на ангиографию \pm ЧКА (визипак = 106; йопромид = 102)
- Клиренс креатинина ≤ 60 мл/мин

Конечные точки

- **Первичные:**

Частота КИН (СК $\geq 0,5$ мг/дл или ≥ 25 % выше исходных значений до 3 дней)

- **Вторичные:**

Средний пик КС

Независимый фактор риска для КИН

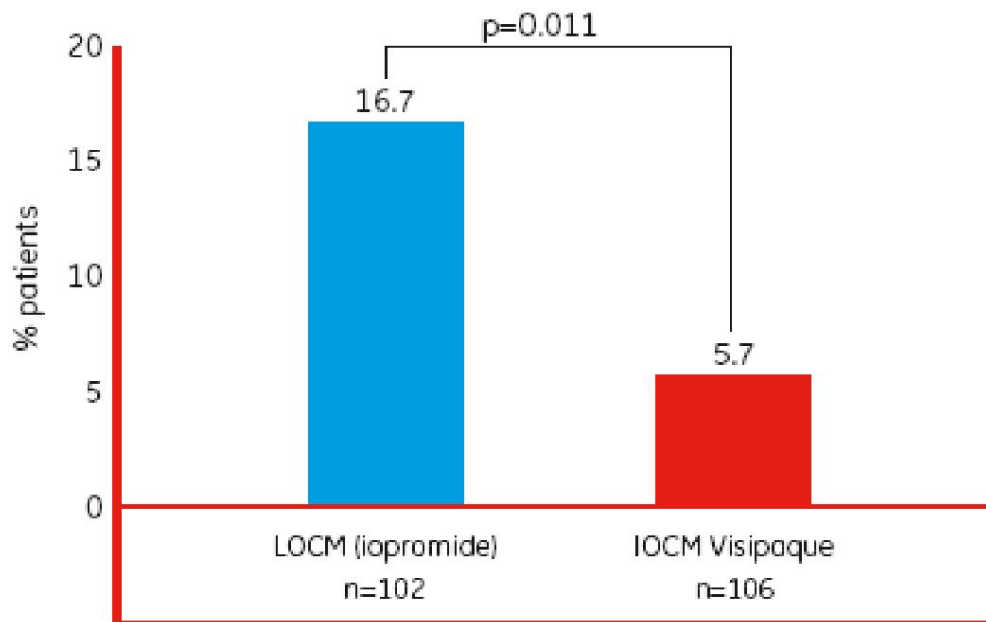
Частота серьезных кардиальных нежелательных явления (все сердечно-сосудистые НЯ) в больнице и до 30-го дня после выписки

Качество диагностической информации

Первичные точки

- Частота развития КИН на Визипаке была значительно ниже чем на йопромиде, что согласуется с данными предыдущих исследований сравнение Визипака с различными НОКР

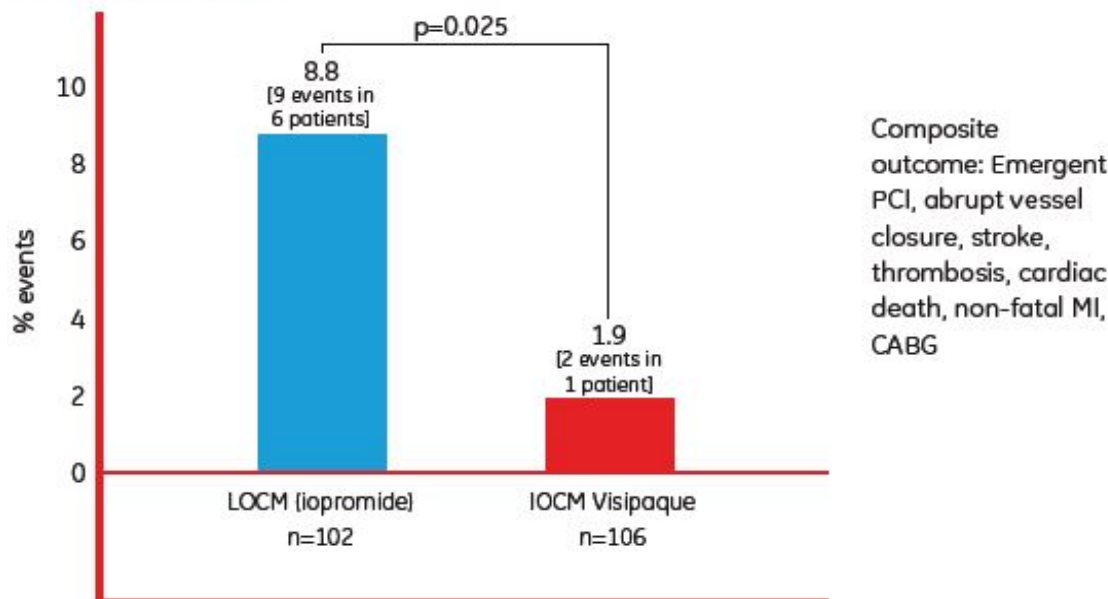
Incidence of CIN



Вторичные точки

- Частота МАСЕ была значительно ниже на Визипаке чем на йопромиде, что подтверждает данные предыдущих исследований сравнения Визипака и с другими НОКВ.

Incidence of MACE



- The quality of diagnostic information did not differ between Visipaque 320 mg/ml and iopromide 370 mg/ml¹

Выводы

Использование Визипака в исследовании привело к:

- Значительному риску развития КИН (5.7% vs 16.7%; $p = 0.001$)
- Значительному снижению MACE (1.9% vs 8.8%; $p = 0.025$)
- Качество изображения было примерно одинаково
- Была получена такая же диагностическая информация несмотря на более низкую концентрацию йода в Визипаке

... и частота развития КИН при КТ?

Lufft *et al.* Am J Kid Dis

КТ ангиография в/в vs. ДСА в/а
при стенозе почечной артерии

НОКВ (йопентол):

150 мл/30 мл

80 пациентов ± почечная
недостаточность ± СД

КИН наблюдалась у 6—9%
больных

Teipel *et al.* NEJM 2000

Применение NAC при почечной
недостаточности

КТ брюшной полости/грудной
клетки ± NAC

НОКВ (йопромид): 75 мл

Средняя частота развития
КИН 12%

В подгруппе без NAC частота **21%**



imagination at work

КТА и риск развития КИН

Mitchell et al. J Thrombosis and Haemostasis; 2006; 5:50-54

- КТА- стало методикой выбора диагностики ТЭЛА
- Примерно 1% пациентов отделений скорой помощи (1млн пациентов в год) проводится КТА по показанию –подозрение на ТЭЛА
- Риск развития КИН в отделениях скорой помощи у этой категории пациентов оставался не изученным, хотя известно, что КВ являются одной из наиболее частых причин развития ОПН в стационаре

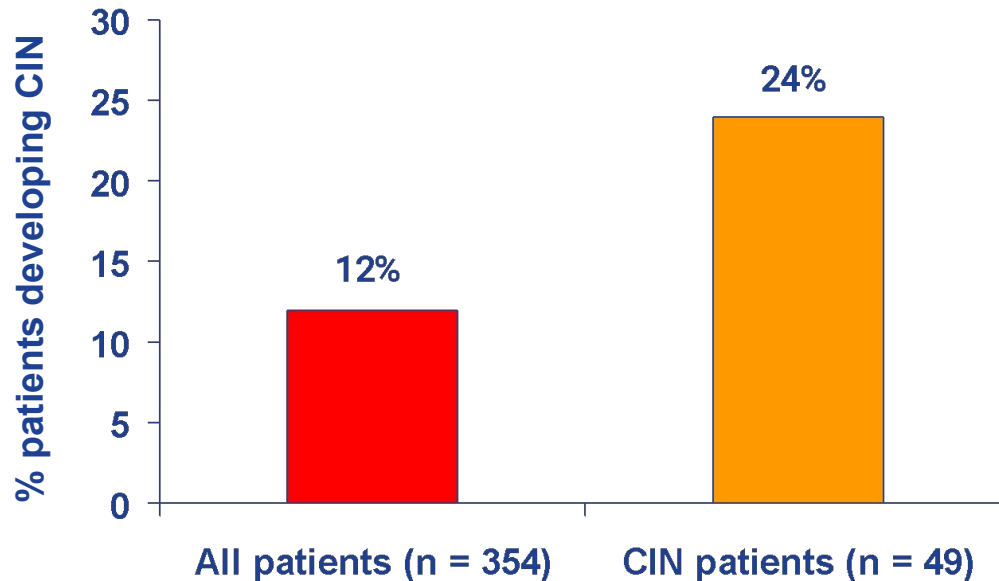
КТА и риск развития КИН

Mitchell et al. J Thrombosis and Haemostasis; 2006; 5:50-54

- Гетерогенная популяция пациентов
- КТА проводилось по показанию –подозрение на ТЭЛА
- Уровень креатинина измеряли до введения КВ и в интервале от 2- 7 суток
- КИН – подъем креатинина $> 25\%$ от исходного уровня или в абсолютных цифрах $> 0.5\text{мг/дл}$ в течение *7 дней*

Развитие КИН и КТ: больные ОИТ

Всем пациентам проводилось КТ для диагностики ТЭЛА



Параметр	СЕ-СТ
n	354
Возраст	53
Диабет	22%
Гипертония	48%
ХСН	9%
ИБС	14%
Исходный уровень креатинина SCr <1.2mg/dL	25%

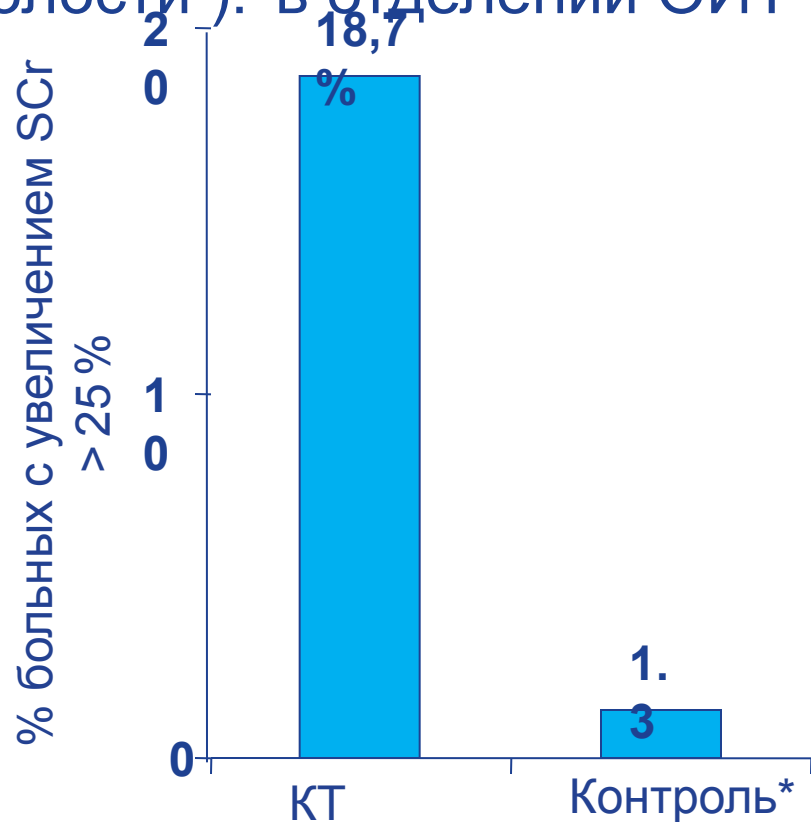
НОКВ
йопамидол



*Only patients for whom pre- and post-CTA SCr are available are shown

Развитие КИН и КТ (грудной клетки и брюшной

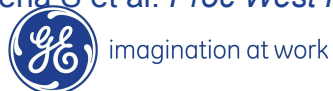
полости): в отделении ОИТ



Параметр	КВ-КТ	Контроль*
n	75	75
Возраст, годы	64,5	66,1
Сахарный диабет	34%	32%
Гипертония	60%	57%
ХСН	18%	23%
ИБС	57%	54%
SCr <1,5	88%	85%
SCr 1,5–2,0	12%	15%

Препарат
для контрастирования
во время КТ: йопаמידол

Polena S et al. *Proc West Pharmacol Soc.* 2005;48:134-135.



Скорость
гломерулярной
фильтрации >60 мл / мин 76% 73%
40-50 мл / мин 24%

27%
Контрольная группа — КВ не вводили
и-за тяжести состояния

Изоосмолярное контрастное средство в сравнении с низкоосмолярным при КТ с в/в контрастированием : Воздействие на функцию почек

Nguyen S.A et.al

Radiology Vol. 248 No. 1 July 2008

Iso-Osmolality versus Low-Osmolality Iodinated Contrast Medium at Intravenous Contrast-enhanced CT: Effect on Kidney Function¹

AQ: 1
Shaun A. Nguyen, MD, MA
Pal Suranyi, MD, PhD
James G. Ravenel, MD
Patrick K. Randall, PhD
Peter B. Romano, MD
Kimberly A. Strom, RT
Philip Costello, MD
U. Joseph Schoepf, MD

AQ: 3

AQ: 4

AQ: 5

Purpose: Previous studies report a lower incidence of contrast medium-induced nephropathy (CIN) in high-risk patients after intrarterial injection of iso-osmolality CM. We investigated the effects of iso-osmolality CM compared with a low-osmolality agent on renal function (serum creatinine [Scr] and glomerular filtration rate [GFR]) in high-risk patients undergoing intravenous contrast material-enhanced CT.

Materials and Methods: This HIPAA-compliant study was IRB-approved; formal consent was obtained. One hundred seventeen patients (83 men, 34 women; mean age, 64.3 years; range, 18–86 years) with decreased renal function underwent contrast-enhanced CT with either iso-osmolality iodixanol (n = 61) or low-osmolality iopromide (n = 56). Outcome measures were of Scr increase or GFR decrease for 3 days after CT, a Scr increase (of ≥ 0.5 mg/dL [44.2 $\mu\text{mol/L}$, 25%] or ≥ 1.0 mg/dL [88.4 $\mu\text{mol/L}$, 50%]), a GFR reduction (of ≥ 5 mL/min), and patient outcome at 30- and 90-day follow-up.

Results: Iodixanol decreased Scr (mean \pm standard deviation) from 1.77 mg/dL \pm 0.24 (156.47 $\mu\text{mol/L}$ \pm 21.22) at baseline to 1.65 mg/dL \pm 0.35 (145.86 $\mu\text{mol/L}$ \pm 30.94, P = .046) at day 1, 1.73 mg/dL \pm 0.39 (152.69 $\mu\text{mol/L}$ \pm 46.86; P = not significant) at day 2, and 1.73 mg/dL \pm 0.55 (152.69 $\mu\text{mol/L}$ \pm 48.62, P = not significant) at day 3. Iopromide increased Scr from 1.75 mg/dL \pm 0.32 (154.7 $\mu\text{mol/L}$ \pm 28.29) at baseline to 1.8 mg/dL \pm 0.42 (159.12 $\mu\text{mol/L}$ \pm 15.59) at day 1, 1.77 mg/dL \pm 0.49 (156.47 $\mu\text{mol/L}$ \pm 43.32) at day 2, and 1.77 mg/dL \pm 0.82 (156.47 $\mu\text{mol/L}$ \pm 54.81) at day 3 (P = not significant). Iodixanol increased and iopromide decreased GFR on all 3 days after CT (P = not significant). Fewer patients in the iodixanol group (8.5%) than in the iopromide group (27.8%) had Scr increase 0.5 mg/dL or higher ($\geq 25\%$, P = .012). Two patients in each group had Scr increase of 1.0 mg/dL or more (P = not significant). More patients in the iopromide group (42.9%) than in the iodixanol group (24.1%) had a GFR reduction of 5 mL/min or higher (P = .0426). No patient had a contrast material-related adverse event at 30- or 90-day follow-up.

Conclusion: Intravenous contrast material application in high-risk patients is unlikely to be associated with permanent adverse outcomes. Scr levels after contrast material administration are lower in iodixanol than iopromide groups.

AQ: 2
* RSNA 2008

¹ From the Department of Radiology (S.A.N., P.S., J.G.R., P.B.R., K.A.S., P.C., U.S.) and Center for Drug and Alcohol Programs (P.K.R.), Medical University of South Carolina, PO Box 358322, 169 Ashley Ave., Charleston, SC 29425. Received August 20, 2007; revision requested October 30; revision received January 2, 2008; accepted February 4; final version accepted February 11. Supported in part by GE Healthcare. Address correspondence to U.S. (e-mail: scoepf@kirman.msc.edu).

* RSNA 2008

Radiology: Volume 248: Number 1—July 2008

1

16494474.radiology.radiology.2008.07.17995003z | xppw | S=1 | 4/15/08 | Art. 07030 | DOI: 10.1148/radiol.24807164944

Nguyen *et al.*

Протокол исследования

Дизайн исследования

- проспективное
- рандомизированное
- двойное слепое

Измерения CSr

- Стандартизировано
- Многократные стандартизированные измерения SCr на 0, 1, 2 и 3 дни
- **Конечные точки**
- Клинически значимые



Материал и методы

Рандомизированное двойное слепое проспективное
одноцентровое исследование

- стандартизованные последовательные измерения КС на 0, 1, 2 и 3 дни

Дозировка йода - 37 г в йодиксаноле или йопромиде

- 100 мл Ультрависта 370 мг/мл и
- 115 мл Визипака 320 мг йода/мл

Ограниченное использование протоколов защиты почек

(гидратация, N-ацетилцистеин и/или NaHCO_3)

- по решению направляющего врача
- нет различия в группах

Критерии включения и исключения

**117 взрослых пациентов
среднего риска,
направленных на КТ**

Критерии включения

КС > 132 ммоль/мл или
еСКФ < 60 мл/мин для
пациентов, которые
направляются на КТ с
контрастным ве-вом.

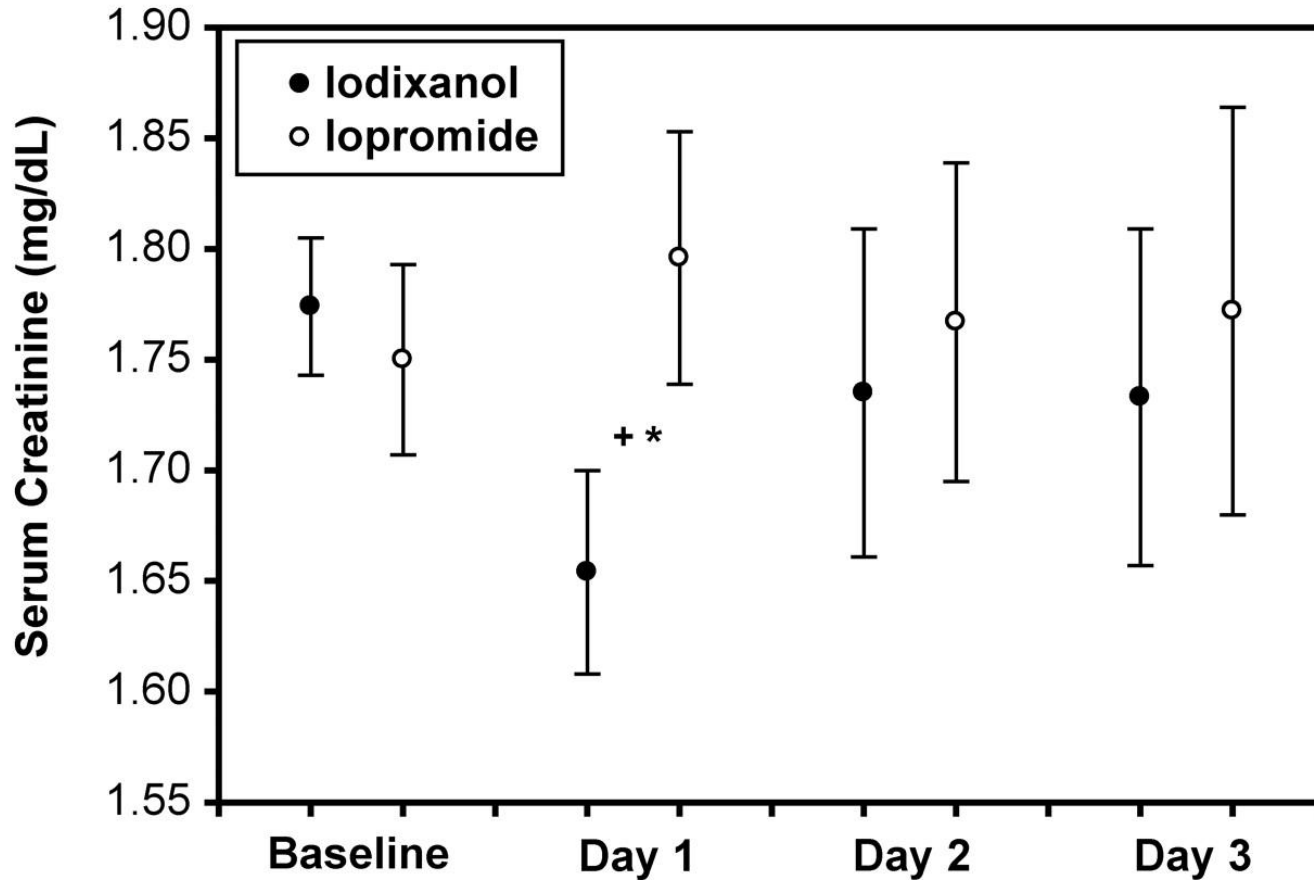
Критерии исключения

- беременность/кормление грудью
- введение йодированного контрастного в-ва за последние 7 дней
- анафилактические реакции на йодированное контрастное в-во в анамнезе
- острая почечная недостаточность
- терминальная стадия почечной недостаточности, требующая диализа
- трансплантация почки или сердца или другое состояние, требующее введения циклоспорина или такролимуса
- введение допамина, маннитола или теофиллина за 24 ч до включения
- введение нестероидных противовоспалительных средств, кроме аспирина, за 48 ч до включения

Характеристики пациентов

Характеристика	Йодиксанол (n=61)	Йопромид (n=56)	Значение p
Возраст, лет	63,0 ±11,7 (диапазон от 29 - 84)	65,8 ±13,4 (диапазон 18 - 86)	0,233
Возраст, <65/≥65 лет	28/33	26/30	0,999
Пол М/Ж	45/16	38/18	0,811
Раса Afroамериканцы/Белые	29/32	24/32	0,999
Вес, кг	88,7 ±20,0	83,9 ±24,6	0,147
Креатинин в сыворотке			
Базовый уровень ммоль/л	156 ±21,1	154 ±28,1	0,114
Базовый уровень ≥ 166 ммоль/л	12 (19,7%)	10(17,8%)	0,802
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)			
Базовый уровень мл/мин	51,8 ±16,58	52,98 ±26,02	0,571
Гидратация/ацетилцистеин/NaHCO ³	7 (11,5%)	9 (16,1%)	0,469
Другие условия (% пациентов)			
Диабет	23 (37,7%)	10 (17,9%)	0,017
Гипертония	31 (50,8%)	19 (33,9%)	0,065
Дислипидемия	22 (36,1%)	11 (19,6%)	0,078
Диабет и гипертония	23 (37,7%)	10 (17,9%)	0,029

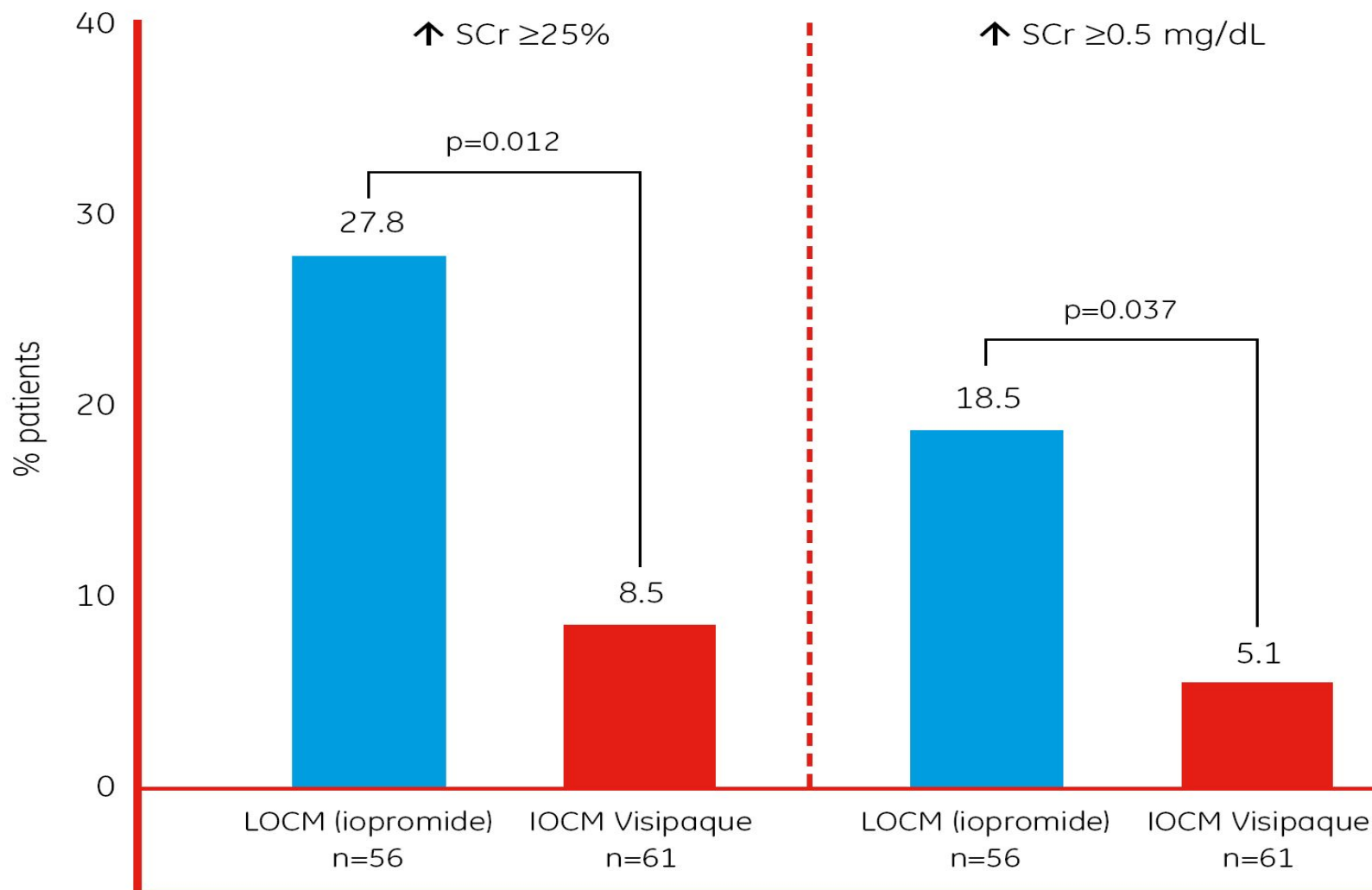
Figure 2: Change (defined as mean $\{\pm\}$ standard error) in SCr levels (milligram per decaliter; SI unit, micromol per liter) from baseline through days 1-3 after contrast material administration in patients receiving iodixanol and iopromide



Nguyen, S. A. et al. *Radiology* 2008;0:2481071484

Частота развития КИН

Incidence of CIN



Заключение

«...Уровень SCr после введения изо осмолярного йодиксанола (Визипака) ниже по сравнению с введением препарата сравнения низкоосмолярного йопромида (Ультрависта) ¹

Частота развития КИН была ниже в группе Визипака ¹»

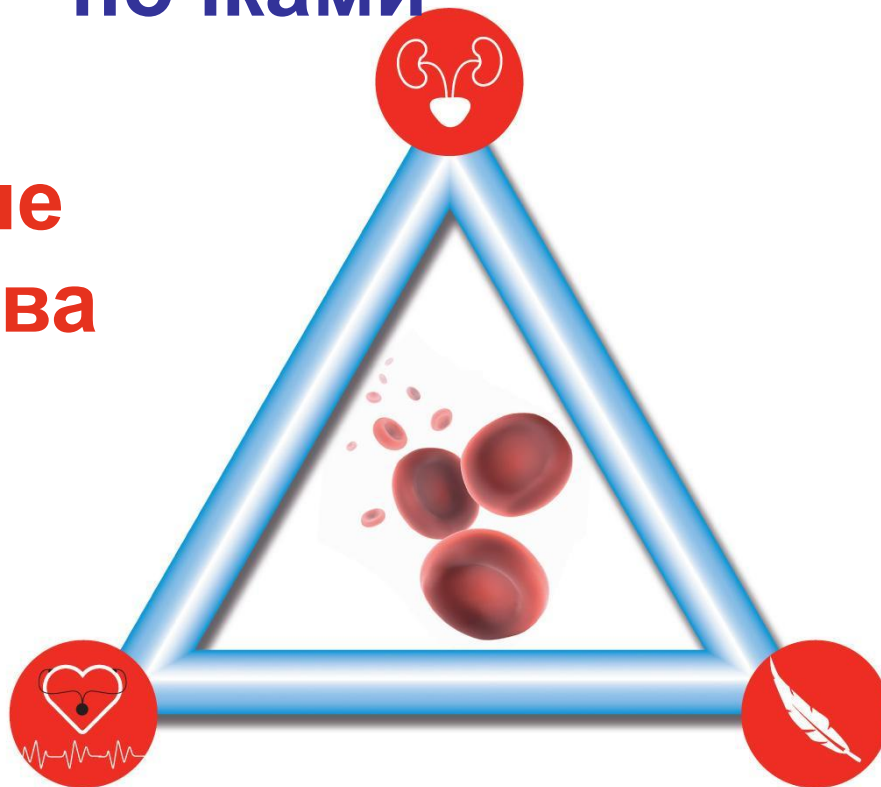
Чем интересно это исследование:

- Правильная методология
- «Строгий» протокол измерения SCr 0 день (базовый уровень) и на 1, 2 и 3 дни после введения КС
- Преимущества Визипака по сравнению с низкоосмолярным препаратом йопромидом (Ультравистом) видны как у пациентов с диабетом так и без него

ISOSMOLAR
VISIPAQUE™
(IODIXANOL)

**Хорошая переносимость
почками**

**Убедительные
доказательства**



**Снижение риска для
сердца**

Комфорт для пациента

Рекомендации ESUR по введению йодосодержащих КС

Перед В/В введением КС все пациенты должны быть опрошены и их состояние должно быть оценено по возможному риску развития ОПН

Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. *Curr Opin Urol.* 2007;17:70-76.



imagination at work

ESUR, European Society of Urogenital Radiology

Thomsen HS. *Curr Opin Urol.* 2007;17:70-76.

Вопросы, которые могут помочь выявить пациентов из группы риска?

Говорили ли Вам когда нибудь, что у Вас есть заболевание почек?

Говорили ли Вам, что у Вас определяется белок в моче?

Есть ли у Вас артериальная гипертония (повышенное АД)?

Болеете ли Вы диабетом?

Болеете ли Вы подагрой?

Были ли у Вас операции на почках?

Алгоритм ведения больных



Рекомендации при наличии факторов риска

Убедитесь, что пациент хорошо гидратирован (каждый час по ≥ 100 мл внутрь или внутривенно (физиологический раствор) за 4 часа до и в период 4—24 ч после введения КВ); не ограничивайте потребление жидкости!

Используйте изо- или низкоосмолярные контрастные препараты

По крайней мере на 24 часа отмените нефротоксичные препараты

Обсудите альтернативные методы визуализации, не требующие введения йодосодержащих контрастных препаратов

Не рекомендуется при наличии факторов риска

- Назначать высокоосмолярные контрастные вещества
- Вводить большие количества контрастных веществ
- Назначать маннитол и диуретики, особенно петлевые
- Проводить несколько исследований с контрастированием за короткий период времени (раньше чем через 7 дней после предыдущего исследования)

Iodine application rate

The iodine application rate (g / s) =

Iodine Concentration (g / ml) x Speed of injection (ml / s)

Calculation is quite easy:

e.g. Vispaque 320 mg/ml is 0.32 g/ml. $0.32 \text{ g/ml} \times 3.1 \text{ ml/s} = 0.991 \text{ g/s}$ (1 g/s) or
, the other way round, if you want to inject at a rate of 1.0 g/ s you calculate
 $x \text{ ml/s} = 1 \text{ g/s} : 0.32 \text{ g/ml} = 3.125 \text{ ml/s}$.

Berechnung des Flow anhand der Iodapplikationsrate

Концентрация
йода в КВ

300

320

350

370

0,5 g / s

1,7 ml / s

1,6 ml / s

1,4 ml / s

1,4 ml / s

1,0 g / s

3,3 ml / s

3,1 ml / s

2,9 ml / s

2,7 ml / s

1,5 g / s

5,0 ml / s

4,7 ml / s

4,3 ml / s

4,1 ml / s

2,0 g / s

6,7 ml / s


6,3 ml / s

5,7 ml / s

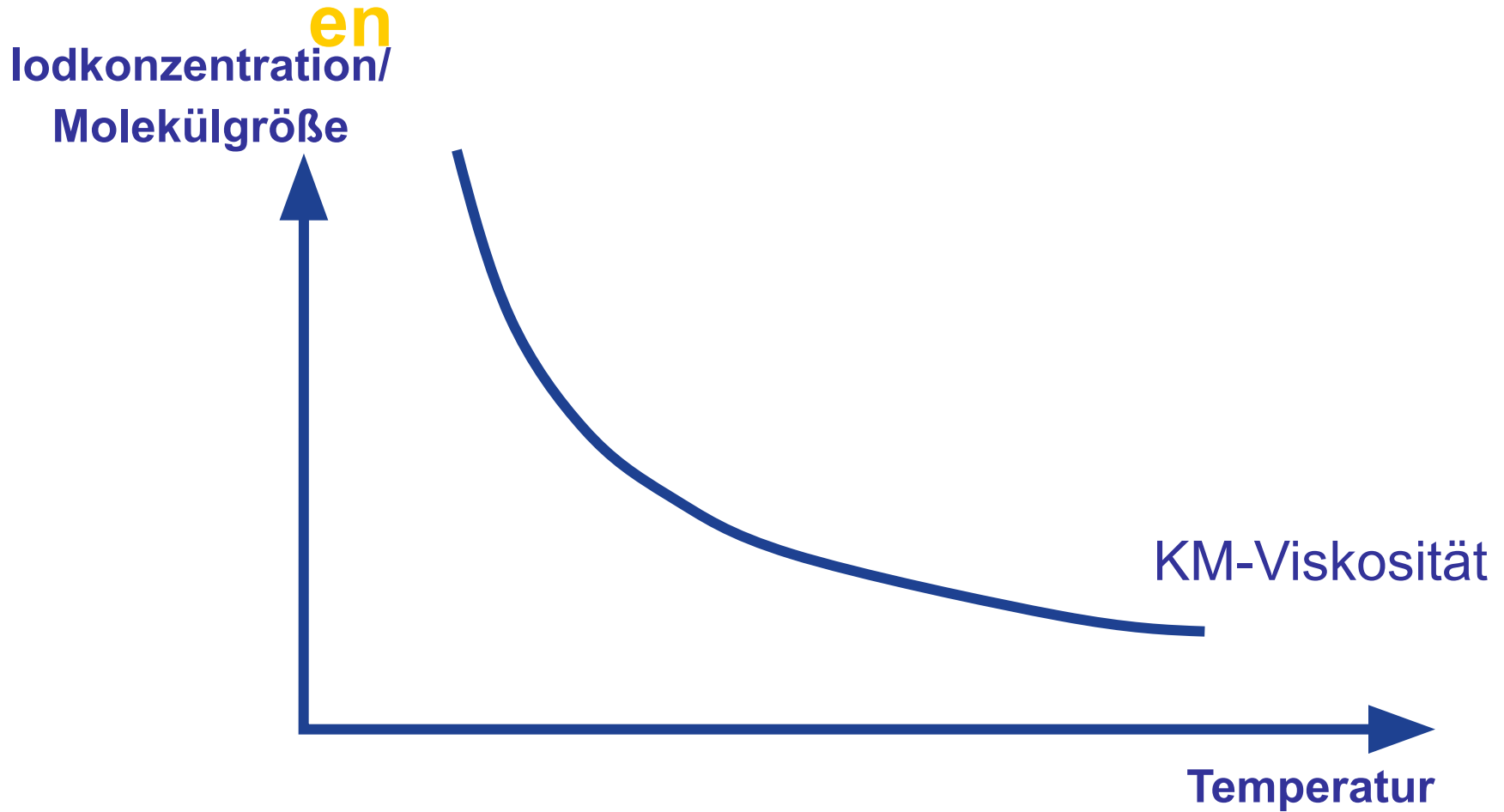
5,1 ml / s



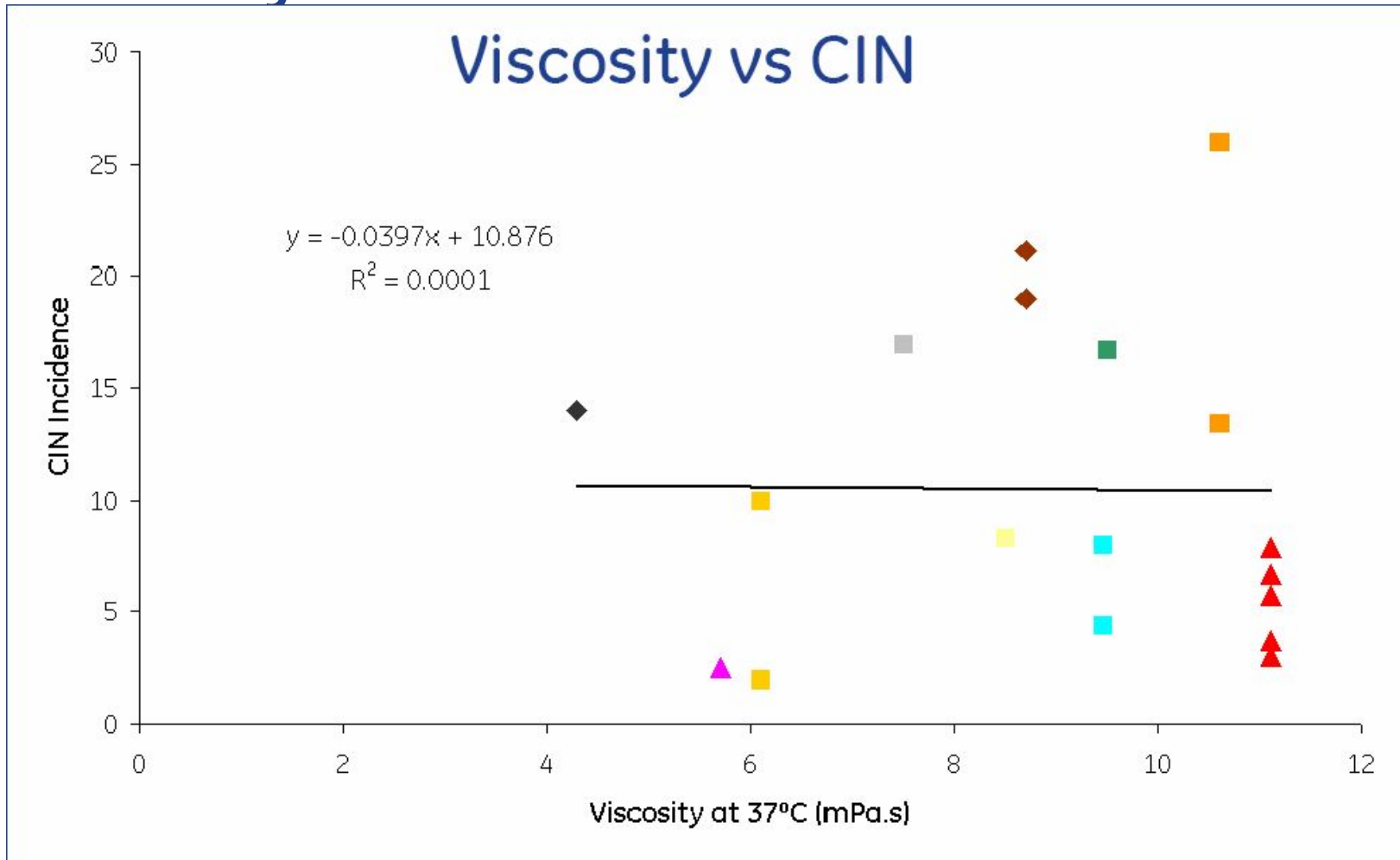
Kontrastmittelviskositäten

Kontrastmittel	Viskosität bei 37°	bei 20°(mPa*s)
Iohexol 300 (Accupaque)	6,1	11,6
Iohexol 350 (Accupaque)	10,7	22,1
Iodixanol 320 (Visipaque)	11,4	25,4
Iopromid 300 (Ultravist)	4,6	
8,7		
Iopromid 370 (Ultravist)	9,9	20,1
Iopamidol 300 (Solutrast)	4,5	8,1
Iomeprol 300 (Imeron)	4,5	8,1
Iomeprol 350 (Imeron)	7,5	14,5
Iomeprol 400 (Imeron)	12,6	27,5
 Hexaglat 320 (Hexabrix)	7,5	
13,7		

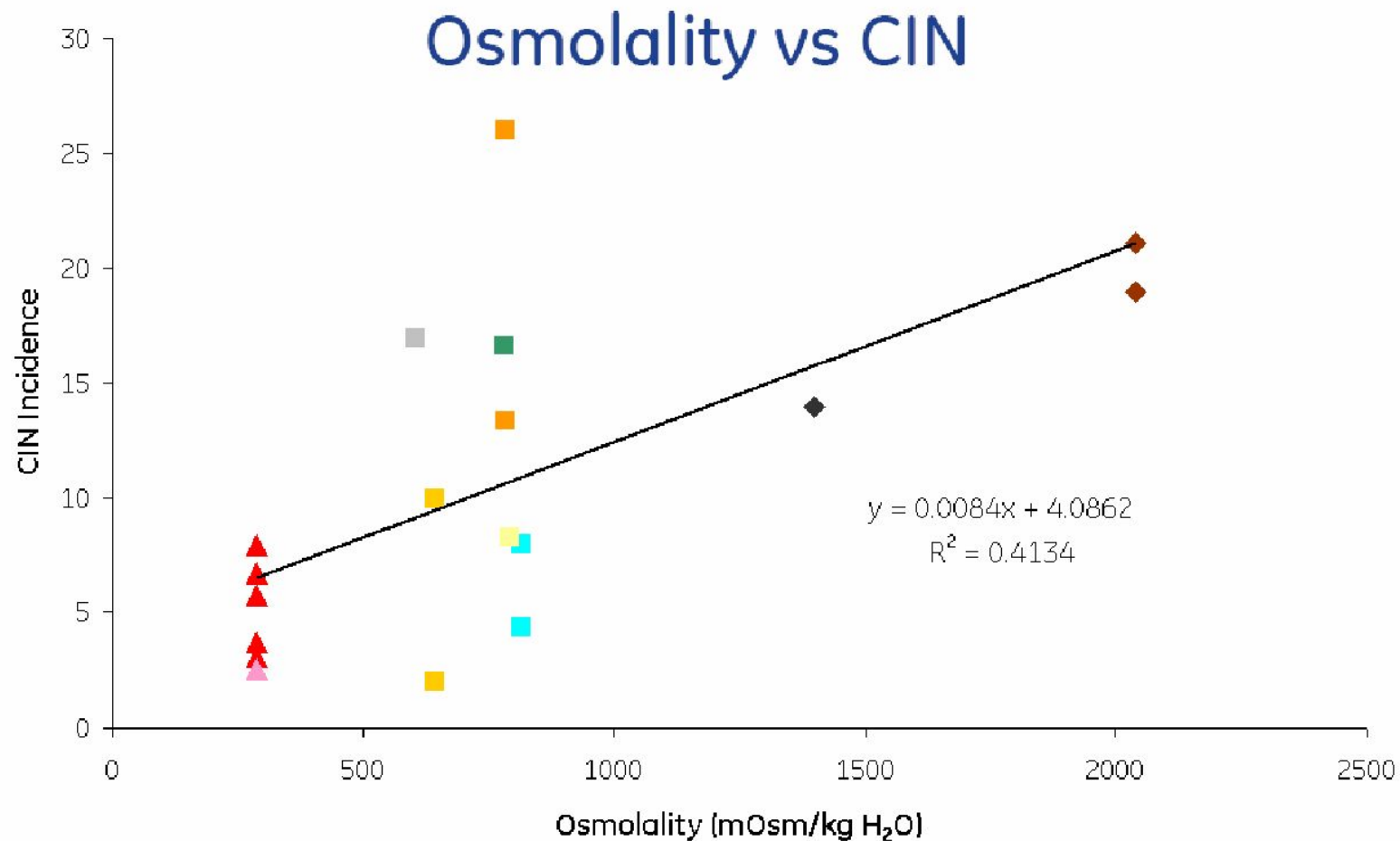
Kontrastmittelviskosität



Viscosity vs CIN



Osmolalité vs NIPC



- | | | |
|---|---|--|
|  iodixanol 270 |  iodixanol 320 |  iohexol 350 |
|  iohexol 300 |  iopamidol 370 |  ioversol 350 |
|  iopromide 370 |  ioxaglate |  diatrizoate |
|  iothalamate | | |

Причины смерти – Связь с КВ

Обзор 48 заключений о смерти (1999), где причиной указано КВ

Почечная недостаточность/ нефропатия	58% (28/48)
Анафилактик.шок/Аллергия	19% (9/48)
Кардиопульмо шок	10% (5/48)



imagination at work

Высовский ДК (Wysowski DK) *AJR*. 2006;186;613-61500

Исследования КИН

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗ УЧЕБНИКА

Максимальное увеличение
SCr

на $\geq 44,2$ мкмоль/л (0,5
мг/дл)

или на $\geq 25\%$ от исходного

Наблюдаемое в течение 3
дней после введения КВ

НА ПРАКТИКЕ

Увеличение SCr, по которому
определяли развитие КИН, в
исследованиях различалась:
увеличение SCr на 10—25%,
44,2—88,4 мкмоль/л

Не соответствовало время
измерения SCr: от 24—48 ч до > 5
дней после введения КВ

Группы больных в различных исследованиях были разными: необратимые
больные vs. больные с почечной недостаточностью vs. больные с почечной
недостаточностью, обусловленной сахарным диабетом

Также исследования (или группы) могут различаться по схемам гидратации
и применения NAC

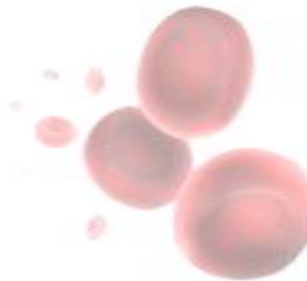
**Исследование профилактики
контраст-индуцированной нефропатии (PRINT):
проспективное, двойное слепое, рандомизированное,
контролируемое сравнительное исследование
изоосмолярного КВ
и низкоосмолярного КВ в сочетании
с N-ацетилцистеином и плацебо**

Цель:

**Сравнить введение ИОКВ (Визипак™) или
НОКВ (йогексол) в сочетании с N-
ацетилцистеином (НАС),
либо плацебо в группе высокого риска развития
КИН
на фоне и в отсутствие сахарного диабета.**

Sinha SK *et al.* Постер был представлен на научной сессии АНА в 2004 году,
Новый Орлеан, Луизиана. *Circulation* 2004; 110 (Suppl. 3): Abstract 1795, III-377

PRINT: Методология



Рандомизированное контролируемое исследование у 70 пациентов, которым была проведена коронарография,
± ЧКА ± сахарный диабет

SCr > 1,6 мг/дл или клиренс Cr < 60 мл/мин

Гидратация 0,45% физиологическим раствором в/в по 1,5 мл/кг/ч за 8 часов до, а затем после введения КВ

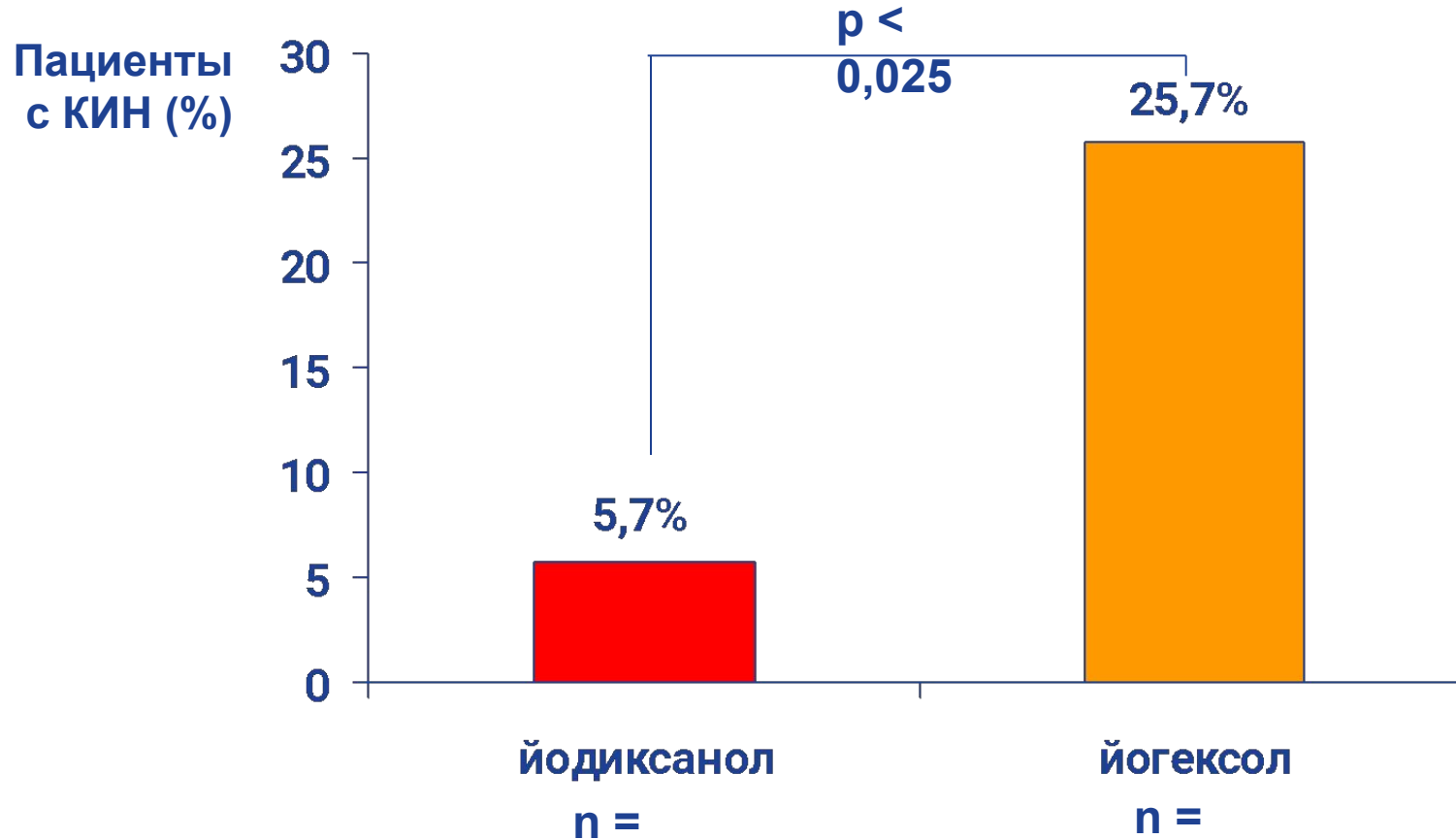
Рандомизированно назначали 4 схемы лечения: ИОКВ-НАС, ИОКВ-плацебо, НОКВ-НАС, НОКВ-плацебо

Первичная конечная точка:

- Острая почечная недостаточность (ОПН): ее диагностировали при увеличении SCr на $\geq 0,5$ мг/дл во 2 день

Sinha SK et al. Постер был представлен на научной сессии АНА в 2004 году, Совещание Европейской Ассоциации Кардиологов (Suppl. 3): Abstract 1795, III-377

PRINT: Результаты



Снижение относительного риска развития ОПН на 2 день после приема Визипака™, по сравнению с йогексолом, составило 77,8% ($p < 0,025$), суммарное снижение рисков на 7 день составило 61,5% ($p < 0,04$). По отношению к развитию ОПН, терапия NAC не оказывала какого-либо дополнительного или независимого влияния по сравнению с

Мета-анализ исследований влияния изоосмолярного йодиксанола по сравнению с НОКВ на функцию почек

Методы:

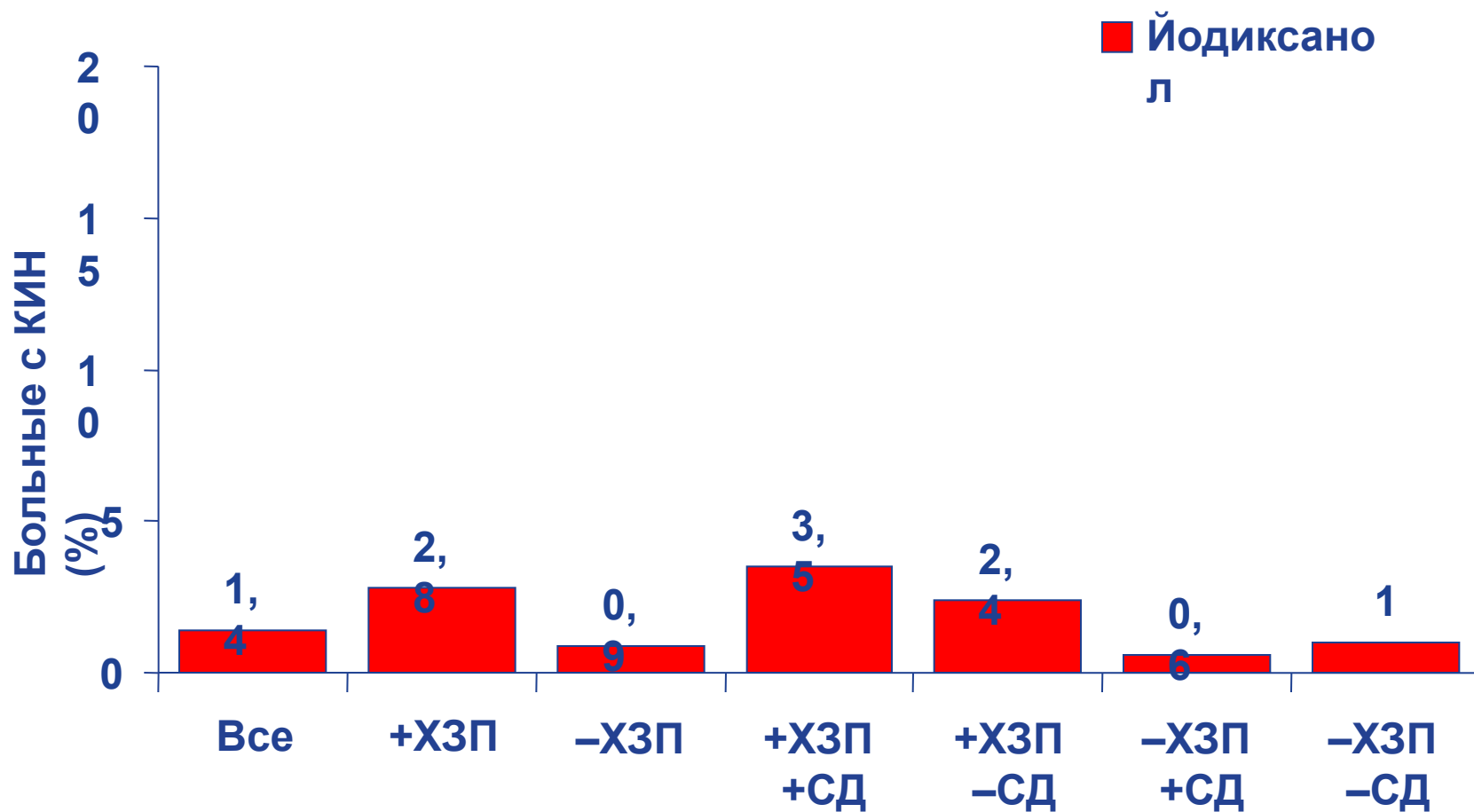
Обобщение данных по отдельным пациентам из 16 проспективных, рандомизированных двойных слепых сравнительных исследований:

- йодиксанола (n = 1382) vs.
- НОКВ (n = 1345: йогексол n = 381, йопаמידол n = 69, йопромид n = 106, йоксаглат n = 789)

Почечную недостаточность диагностировали при:

- Cr $\geq 1,3$ мг/дл (женщины) и $\geq 1,5$ мг/дл (мужчины)
- Или по расчетной величине клиренса Cr ≤ 60 мл/мин

Результаты мета-анализа: йодиксанол



Ангиография сердца у пациентов с нарушением функции почек Исследование (CARE)

Michael J. Solomon, MD, Manjun K. Natarajan, MD, Serge Doucet, MD, Samir K. Shrivastava, MD, Cezar S. Staniloae, MD; Richard E. Katholi, MD; Joseph L. GeJormini, MD arino Labinaz, MD; Abel E. Moreyra, MD; авторы исследования CARE

Введение. Прямые сравнения влияния на функцию почек низкоосмолярного контрастного вещества йопамидола с таковыми осмолярного контрастного вещества йодиксанола у пациентов группы высокого риска отсутствуют.

Методы и результаты. Настоящее исследование — многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое сравнительное исследование применения йопамидола и йодиксанола у пациентов с хроническим заболеванием почек (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации от 20 до 59 мл/мин) во время ангиографии сердца или чрескожной коронарной ангиопластики. Сывороточные уровни креатинина (SCr) и рассчитанную скорость клубочковой фильтрации оценивали до начала и через 2—5 дней после введения препаратов. Первичным исходом было увеличение SCr $\geq 0,5$ мг/дл (44,2 мкмоль/л) после введения дозы по отношению к исходному уровню. Вторичными исходами были: увеличение SCr на $\geq 25\%$ после введения препарата, снижение рассчитанной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 25\%$, и среднее максимальное изменение уровня SCr.

У 414 пациентов объем контрастного вещества, наличие сахарного диабета, применение N-ацетилцистеина, среднее значение исходного SCr, и рассчитанная скорость клубочковой фильтрации были в 2 группах сопоставимы.

Увеличение SCr на $\geq 0,5$ мг/дл наблюдалось у 4,4% (9 из 204 больных) после введения йопамидола и у 6,7% (14 из 210 больных) после введения йодиксанола ($P = 0,39$), тогда как увеличение SCr на $\geq 25\%$ составило 9,8% и 12,4%,

соответственно ($P = 0,44$). Среди пациентов с сахарным диабетом увеличение SCr на $>0,5$ мг/дл выявлено у 5,1% (4 из 78 больных) из группы йопамидола и у 13,0% (12 из 92 больных) из группы йодиксанола ($P = 0,11$), тогда как увеличение SCr $\geq 25\%$ отмечалось у 10,3% и 15,2%, соответственно ($P = 0,37$). Средняя величина увеличения

SCr после введения КВ была после введения йопамидола существенно ниже (все больные: 0,07 в сравнении с 0,12 мг/дл, 6,2 в сравнении с 10,6 мкмоль/л. $P = 0,03$; больные с сахарным диабетом: 0,07 в сравнении с 0,16 мг/дл, 6,2 в сравнении с 14,1 мкмоль/л, $P = 0,01$).

Выводы. Частота контраст-индуцированной нефропатии, характеризующаяся множественными конечными

ами, imagination at work
не внутриаартериального введения йопамидола и йодиксанола больным из группы высокого риска, с или без сахарного диабета, статистически значимо не различалась. Каждое истинное различие было небольшим

CARE

Больные после коронарографии/КАП на фоне СКФ (выч.) = 20—59 мл/мин

Рандомизированно получали йодиксанол (n = 210) или йопаמידол (n = 204)

Сахарный диабет в 41% случаев

Таблица 3. Частота КИН, все больные

После введения препарата	Йопаמידол-370 (n = 204)	Йодиксанол-320 (n = 210)	Абсолютное различие (95% ДИ)	P*
Увеличение SCr на >0,5 мг/дл, n (%)	9 (4,4)	14 (6,7)	-2,3 (-6,7; 2,1)	0,39
Увеличение SCr на >25%, n (%)	20 (9,8)	26 (12,4)	-2,6 (-8,6; 3,5)	0,44
Снижение выч. СКФ на >25%, n (%)	12 (5,9)	21 (10)	-4,1 (-9,3; 1,1)	0,15

Выбор момента измерения SCr после введения КВ

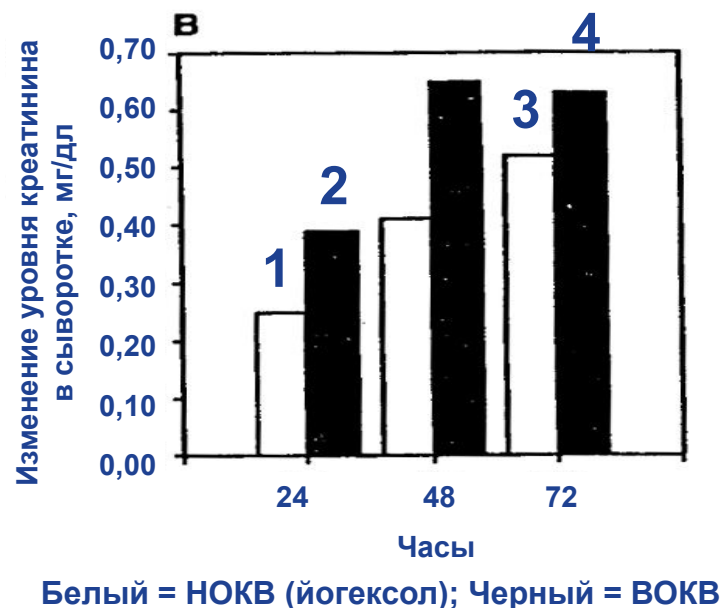
влияет на результат исследования

Данные, полученные Rudnick и др., свидетельствуют, что выбор момента измерения SCr после введения КВ может влиять на результат исследования,

В этих данных не по одному в препарате, но результаты могут изменяться в раннем срокам.

- Если использованы стандартизированные периоды для измерений (1 vs. 2 и 3 vs. 4):
НОКВ — менее нефротоксично, чем ВОКВ
- Если они различны (например, 1 vs. 3 или 2 vs. 4 или 2 vs. 3)
НОКВ — менее нефротоксично, чем НОКВ (?)
ВОКВ — менее нефротоксично, чем ВОКВ (?)
ВОКВ — менее нефротоксично, чем НОКВ (!!)

Изменения исходного уровня SCr у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом



Отсутствие различия нельзя считать равнозначностью

Возможны 3 вида клинических исследований по сравнению лекарственных препаратов — выявляющие:

преимущество

равнозначность

отсутствии преимущества

Если цель исследования — продемонстрировать равнозначность или отсутствие преимущества, это следует указать предварительно

«Вывод о равнозначности или отсутствии преимущества при получении недостоверного результата исследования...неадекватен»

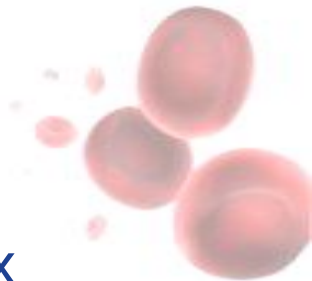


Imagination at work

Примечание ЕМЕА в руководстве по применению статистических принципов

в клинических исследованиях СРМР/СНЗОВ/С

CARE, NERHRIC и RECOVER



Исследования сравнивать трудно из-за многочисленных различий по:

- группам риска (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания)
- методам гидратации (бикарбонат натрия vs. физ. раствор)
- применению препаратов для профилактики (например, N-ацетилцистеин)
- вводимому объему КВ
- срокам получения проб после контрастирования (случайные vs. заранее определенные)

В 2 из приведенных исследований применение йодиксанола, по сравнению с ВОКВ, сопровождалось меньшей частотой развития КИН;

в третьем исследовании различия выявлено не было

 imagination at work

Solomon RJ et al. Circulation. 2007;115:3189-96. Aspelin P et al. N Engl J Med. 2003;348:491-499.

В этом отношении, несмотря на многочисленные различия между исследованиями, ни одно РКИ (рандомизированное

IMPACT, NEPHRIC и RECOVER

	IMPACT N = 153	NEPHRIC N = 129	RECOVER N = 275
Пациенты с КИН, %	йопамидол: 3,9 йодиксанол: 4,0	йогексол: 26,0 йодиксанол: 3,0	йоксаглат: 17,0 йодиксанол: 7,9
Пациенты с СД, %	йопамидол: 19,5 йодиксанол: 27,6	йогексол: 100 йодиксанол: 100	йоксаглат: 36,3 йодиксанол: 34,3
Объем КВ, мл	йопамидол: 108 йодиксанол: 125	йогексол: 162 йодиксанол: 163	йоксаглат: 195 йодиксанол: 205
Время измерения SCr после введения КВ	1 измерение между 42—78 ч	48 ч, 72 ч и 1 неделя	24 ч и 48 ч
Путь введения КВ	в/в	в/а	в/а

Все больше доказательств того, что изоосмолярное КВ (йодиксанол) способно уменьшить риск развития КИН

	Визипак: процент КИН	НОКВ процент КИН	Значение р
NEPHRIC (йогексол)	3,1	26,2	0,002
RECOVER (йоксаглат)	7,9	17,0	0,021
PRINT (йогексол)	5,7	25,7	0,025
Nguyen (йопромид)	8,5	27,8	0,012
Bin (йопромид)	5,7	16,7	0,011
Hernandez (PCI) (йоверсол)	2,0	13,5	0,02

КИН –контрстиндуцированная нефропатия

НОКВ – низкоосмолярное контрастное вещество



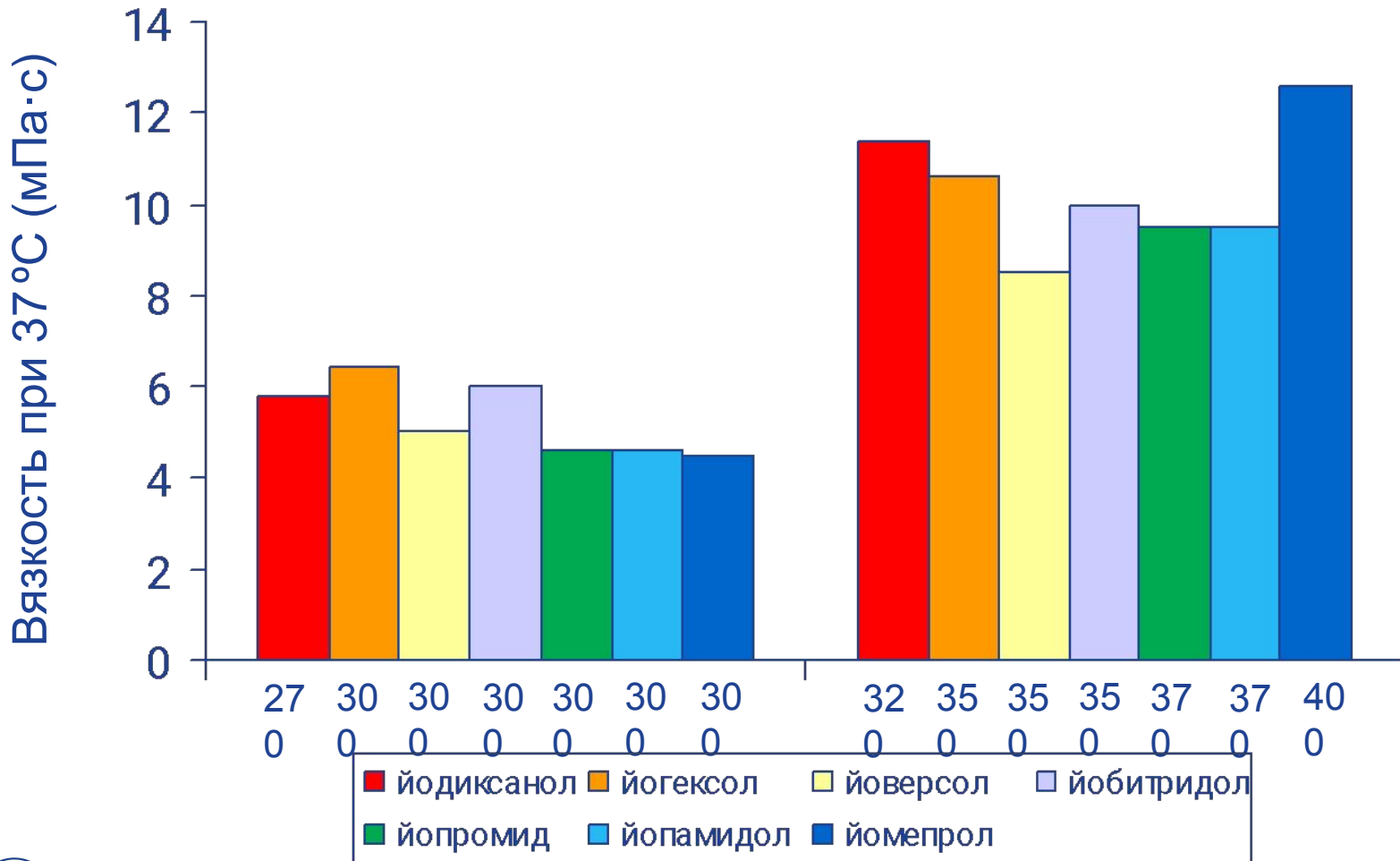
imagination at work

ИМПАКТ, NEPHRIC и RECOVER

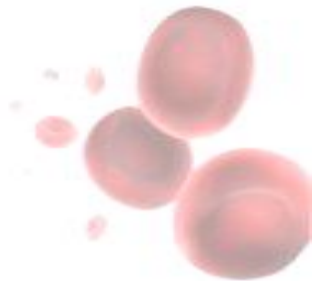
	ИМПАКТ N = 153	NEPHRIC N = 129	RECOVER N = 275
Пациенты с КИН, %	йопамидол: 3,9 йодиксанол: 4,0	йогексол: 26,0 йодиксанол: 3,0	йоксаглат: 17,0 йодиксанол: 7,9
Пациенты с СД, %	йопамидол: 19,5 йодиксанол: 27,6	йогексол: 100 йодиксанол: 100	йоксаглат: 36,3 йодиксанол: 34,3
Объем КВ, мл	йопамидол: 108 йодиксанол: 125	йогексол: 162 йодиксанол: 163	йоксаглат: 195 йодиксанол: 205
Время измерения SCr после введения КВ	1 измерение между 42—78 ч	48 ч, 72 ч и 1 неделя	24 ч и 48 ч
Путь введения КВ	в/в	в/а	в/а

Вязкость контрастных веществ при 37°

С



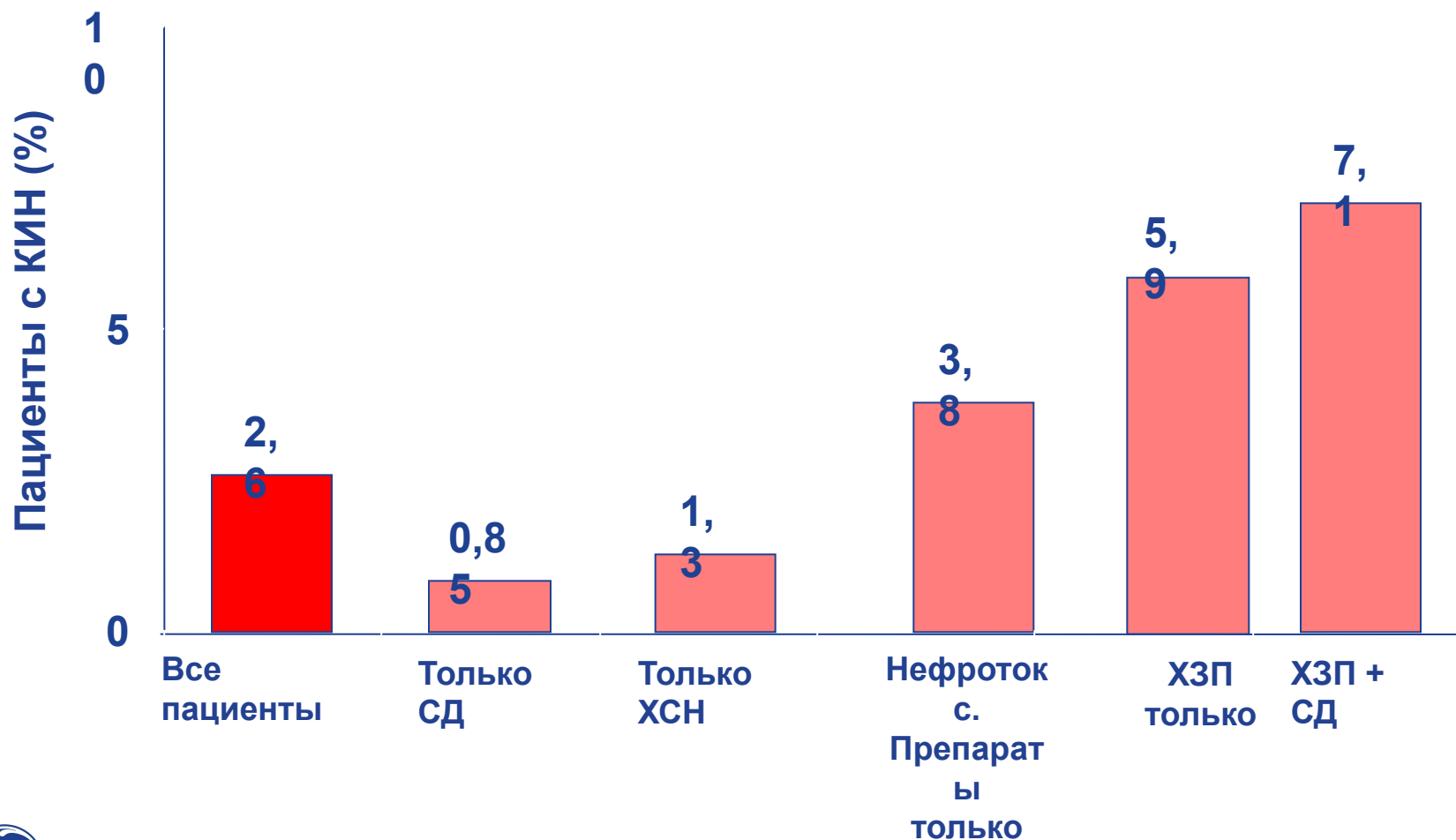
PREDICT



КИН после КТ у пациентов из группы риска:
многоцентровое обсервационное исследование

- Для определения частоты и прогностических факторов развития КИН в крупной группе больных из группы риска, которым проводят КТ
- Исследование КТ с применением неионного димерного контрастного препарата йодиксанола-320 проводили в соответствии с протоколами, принятыми в 12 центрах в Италии
- SCr измеряли до исследования и через 72 часа после введения контраста: КИН

PREDICT



Свойства КВ и развитие КИН: данные РКИ

*Данные по вязкости и осмолярности взяты из статьи Davidson C et al, Am J Cardiol. 2006;98(suppl):42K-58K.

Источник	КВ (в/а введение)	Осмолярность мОсм/кг H ₂ O*	Вязкость мПа.сек при 37°C*	Определение КИН	% КИН
Harris 1991	Йоталамат	1400	4,3	↑ SCr ≥25% в течение 48 ч	14,0
	Йогексол 300	640	6,1		2,0
Taliercio 1991	Диатризоат	1940—2140	8,3—9,1	↑ SCr >0,5 мг/дл в течение 1—5 дней	19,0
	Йопаמידол	796—832	9,4—9,5		8,0
Rudnick 1995	Диатризоат	1940—2140	8,3—9,1	↑ SCr ≥0,5 мг/дл в течение 48—72 ч	21,1
	Йогексол 350	780	10,6		13,4
Chalmers 1999	Йогексол 300	640	6,1	>25% ↑ SCr в течение 24 ч	10,4
	Йодиксанол (270 & 320)	290	5,7 и 11,1		3,7
Aspelin 2003	Йогексол 350	780	10,6	↑ SCr ≥0,5 мг/дл в течение 72 ч	26,2
	Йодиксанол 320	290	11,1		3,1
Jo 2006	Йоксаглат			↑ SCr ≥25% или	17,0

Harris KG et al. *Radiology* 1991; 179(3):849-852.; Taliercio CP et al. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(2):384-390.; Rudnick MR et al. *Am J Cardiol* 1995; 75(4):254-261.; Chalmers N, Jackson RW. *Br J Radiol* 1999; 72(859):701-703.; Aspelin Pet al. *N Engl J Med* 2003; 348(6):491-499.;



Материалы и методы

Двойное слепое рандомизированное исследование проспективное одноцентровое

- 1° -ая конечная точка: изменения исходного SCr и последующие измерения на 1,2 и 3- день
 - 2° -ая конечная точка(1): количество пациентов с повышенным SCr $\geq 44.2 \mu\text{mol/l}$ или $88.4 \mu\text{mol/l}$, так же как SCr ≥ 25 или 50%
 - (2°) -ая конечная точка 2: количество пациентов с клинически значимым снижением индекса GFR $\geq 5 \text{ ml/min}$

Одинаковые дозы йода 37 g I йодиксанола или йопромида

- 100 ml of Ultravist 370 mg /ml и 115 ml of Visipaque 320 mg /ml

Протоколы «защиты» почек (гидратация , NAC и /или NaHCO_3)

- Выбирался один вариант из трех, на усмотрение доктора принимающего решение об исследовании
- При подсчетах практически не было разницы между группами

Диаграмма субъектов исследования

