

Сателлитный симпозиум «Теория и практика безопасного применения контрастных средств — как их совместить?»

ESUR: Европейский подход к безопасности применения контрастных средств (Агеев А.Н.)

Как выбрать контрастный препарат (КП)?

Основные патофизиологические риски введения контрастного вещества (КВ)

- Одномоментно вводится значительный объем препарата (80-110 мл).
- Препарат обладает высокой вязкостью и осмоляльностью, отличающейся от плазмы.
- Препарат выводится преимущественно почками, где возможна его задержка.
- Препарат – гистаминолибератор.

На сегодняшний день среди йодсодержащих контрастных средств/препаратов (ЙСКС, ЙСКП) наиболее широко представлена группа неионных мономеров, обладающих оптимальной осмоляльностью и вязкостью (йопромид (**Ультравист®**)).

ESUR Guidelines on Contrast Agents. 10.0

Применение ЙСКС

Менеджмент риска

Все пациенты

- Использовать неионные ЙСКП.
- Быть готовым к оказанию помощи.
- Оставлять пациента в пределах досягаемости с периферическим доступом в течение 30 минут после введения КП

Группа риска

- Обсудить с направляющим врачом замену модальности на сопоставимую по информативности, но не требующую контрастирования.
- При ранее наблюдавших реакциях использовать другой препарат, предпочтительно после консультации с аллергологом.
- Премедикация не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы ее эффективности

Применение гадолиний-содержащих контрастных препаратов (ГСКП)

Наивысший риск НСФ Промежуточный риск НСФ Наименьший риск НСФ

Препараты	• Гадопентетат димеглумина (Магневист®) • Гадодиамид (омнискан) (Примовист®) • Гадоверсетамид (оптимарк)	• Гадобеновая кислота (мультихэнс) • Гадоксетовая кислота (Примовист®)	• Гадобутрол (Гадовист®) • Гадотеровая кислота (прохэнс)
	• ЕМА ограничило в/в применение всех препаратов из группы высокого риска (омнискан, оптимарк). • ЕМА разрешило применение препарата Магневист® для внутрисуставного введения	ЕМА рекомендует применение препаратов из данной группы для гепатобилиарных исследований	Использовать с осторожностью при СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Интервал между последовательными инъекциями должен быть не <7 дней
Рекомендации	Комитет ESUR по безопасности КС поддерживает эти рекомендации		

НСФ – нефрогенный системный фиброз

Как дозировать КП?

- Во время исследования всем пациентам применять min дозу, позволяющую получить диагностический результат.
 - При планируемом внутриаrтериальном введении КВ с ранним прохождением почечной циркуляции не превышать max дозу вводимого КП, рассчитываемую индивидуально следующим образом:
 - а) количество вводимого йода (г) = абсолютный СКФ (мл/мин) * 1,1
- либо**
- б) объем КП, нормированного по концентрации 350 мг/мл (мл) = СКФ (мл/мин/1,73 м²) *3.

Безопасный интервал

	между повторными введениями ЙСКП	между повторными введениями ГСКП	при применении ЙСКП и ГСКП в течение 1 дня
Пациенты с нормальной или ограниченной функцией почек (СКФ >30 мл/мин/1,73 м ²)	не <4 часов	не <4 часов	не <4 часов
Пациенты с тяжелым ограничением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)	не <48 часов	не <7 суток	не <7 дней
Пациенты на диализе	не <48 часов	-	-

При исследованиях брюшной полости с ЙСКП и ГСКП в один и тот же день следует выполнить КТ органов брюшной полости с контрастным усилением до выполнения МРТ с контрастным усилением.

Беременность и лактация

- ЙСКП у беременных могут применяться в исключительных случаях, когда существует неизбежная необходимость исследования.
- В случае применения ЙСКП во время беременности, обязательна оценка функции щитовидной железы новорожденного в течение 1-й недели жизни.
- В случае применения ЙСКП у матери, ГВ может продолжаться в обычном режиме.

Болезни щитовидной железы – противопоказания?

- ЙСКП не должны применяться у пациентов с манифестирующим гипертиреозом.
- При подозрении на тиреотоксикоз может быть полезна лабораторная оценка – измерение уровня гормонов щитовидной железы.
- Пациенты из группы риска после введения ЙСКП должны быть как можно скорее обследованы эндокринологом.
- Пациентам, проходящим терапию радиоактивным йодом, противопоказано применение КС как min в течение 2-х мес. после терапии.
- Следует отказаться от радиоизотопных методов исследования щитовидной железы на срок 2 мес. после введения КС.

Высокий креатинин – противопоказание?

Факторы риска ПК-ОПП

1. Связанные с пациентом:

- СКФ <45 мл/мин/1,73 м² при планируемом внутриаrтериальном введении КВ с ранним прохождением почечной циркуляции;
- СКФ <30 мл/ин/1,73 м² при планируемом в/в введении КВ или внутриаrтериальном введении КВ с поздним прохождением почечной циркуляции.

2. Связанные с процедурой:

- применение высокоосмолярных КС.

ПК-ОПП – постконтрастное острое почечное повреждение

Данные факторы говорят о высокой вероятности развития почечного повреждения.

Оценка креатинина требуется перед каждым контрастным исследованием?

Требуется оценка СКФ до введения ЙСКП **либо** всем пациентам, **либо** пациентам, указывающим на:

- наличие заболеваний почек с ХБП 3а и >;
- перенесенные операции на почках;
- белок в моче;
- гипертензию;
- ↑ мочевой кислоты крови;
- диабет;
- миеломная болезнь.

Сроки действия предшествующей оценки СКФ:

- в течение 7 дней для пациентов с острыми заболеваниями и обострениями хронических заболеваний, а также стационарным пациентам;
- в течение 3 мес. для всех прочих групп пациентов.

Можно ли выполнять исследование, если СКФ ↓?

Планово пациентам группы риска:

- Рассмотреть возможность замены диагностического метода, не связанный с применением ЙСКП.
- В\в введение физраствора или бикарбоната натрия (с аналогичной эффективностью) для превентивной гидратации.

Неотложно:

- При возможности оценить наличие факторов риска.
- При возможности отложить исследование до получения значения креатинина сыворотки.
- В противном случае использовать протокол, применимый для сниженной функции почек, с max быстрым началом выполнения предусмотренных им профилактических мероприятий.

После исследования пациентам из групп риска:

- продолжить гидратацию согласно протоколу;
- определить СКФ через 48 ч;
- при наличии признаков ПК-ОПП через 48 ч. продолжить клиническое наблюдение в течение 30 сут. с регулярным мониторингом СКФ.

Рекомендации, касающиеся всех пациентов

- Не отказывать пациентам в случае наличия клинической обоснованности в исследовании с КП из группы наименьшего риска.
- У всех пациентов необходимо использовать min возможные для получения оптимального диагностического результата дозы.

Выводы

- Актуальная редакция рекомендаций ESUR лояльнее прочих к применению КВ, однако для МРТ рекомендовано применение только наиболее безопасных КС (макроциклических хелатов).
- Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) стала ПК-ОПП.
- Почки становятся все меньшей проблемой (↓ порогового значения СКФ).
- Оптимальный выбор ЙСКС: неионные (низкоосмолярные) КС с min вязкостью max концентрации.
- Оптимальный выбор ГСКП: макроциклические хелаты + линейные хелаты как гепатоспецифический препарат и препараты для внутрисуставного введения.
- Рациональный выбор КВ и строгое выполнение технологий обеспечения безопасности пациента, включая протоколы премедикации, первичной и вторичной профилактики, в значительной степени способствуют как ↓ риска возникновения нежелательных реакций, так и ↓ тяжести и выраженности.

Актуальные и спорные вопросы безопасного применения контрастных средств в практике врача-рентгенолога (Синицын В.Е.)

На контрастирование влияют:

- технические характеристики системы КТ;
- характеристики КС;
- параметры введения КС с помощью инжектора;
- особенности пациента.
- Свойства КС: концентрация, осмолярность, вязкость, гидрофильность, безопасность, упаковка, дженерики и оригинальные препараты (могут быть различия в составе и зарегистрированных показаниях и формах).
- Параметры введения КС (автоматический инжектор): начало введения КС, скорость, объем, йодный поток, (обычная СДЙ – 1,2-1,6 г йода/с), протокол.

СДЙ – скорость доставки йода

Исследование СТ-CON

В ходе данного РКИ оценивалось влияние концентрации йода на степень контрастного усиления, ЧСС и давление в инъекционной системе при фиксированной СДЙ при проведении КТА.

Дизайн исследования

- Группы сравнения: йопромид-300 (Ультравист®), йопромид-370 (Ультравист®), йомепрол-400, йогексол-350.
- Протокол контрастирования: СДЙ – 2 г йода/с, все ЙСКС были подогреты до 37 °С, d катетера – 18 G.

Результаты

- Препараты Ультравист® 300 и 370 продемонстрировали более низкие значения пикового давления по сравнению с йогексол-350 и йомепрол-400.
- Препараты Ультравист® 300 и 370 имеют относительно более низкую вязкость по отношению к концентрации йода.

Выводы

- Применение КС с более высокой концентрацией йода и одновременно более высокой вязкостью приводит к ↑ пикового давления в системе инжектора.
- Более высокая вязкость КС может осложнить его введение при более высокой скорости и при применении катетера меньшего d.
- Введение КС с различными концентрациями йода и одинаковой СДЙ позволяет получить одинаковое контрастное усиление, при этом изменение ЧСС сопоставимо.
- Различия в значении давления введения связаны со значением вязкости КС.

Оптимизация использования КС для КТ

- Скорость введения определяет пик контрастирования.
- Время тах контрастирования зависит от объема вводимого КВ.

- Объем введения определяет длительность контрастирования.
- Концентрация препарата не имеет решающего значения, но для быстрых сканеров лучше высокая концентрация.
- Би-фазные и многофазные протоколы, и промывание болюсом физраствора позволят достичь лучшего профиля контрастирования и ↓ объем КС.
- МСКТ позволяет ↓ объем вводимого КС на 10-30% при исследовании артерий.

Насколько опасны КС?

- Все знают об опасности побочных реакций на КС, однако они часто преувеличиваются.
- Существует боязнь административных последствий при их применении.
- «После этого – не обязательно вследствие этого».
- Имеется много спорных вопросов при их использовании
- Рекомендации играют важную роль для поддержки принимаемых решений.

Мнение лектора

Новый протокол профилактики контрастной нефропатии

- В настоящее время накапливается все больше убедительных данных о том, что клиническая значимость КИН была сильно преувеличенной.
- У пациентов со значительно сниженной функцией почек риск ее развития существует.
- В реальной практике врачи крайне редко прибегают к профилактической гидратации для профилактики КИН из-за ее длительности, связанных с ней неудобств и сомнительной эффективности.
- С 2018 г. рекомендации по гидратации пациентов из группы риска в отношении КИН (ESUR и ACR) были изменены – гидратация рекомендуется только для пациентов (при в/в введении) с СКФ <30 мл/мин/1,73 м².
- Появились рекомендации и у этой категории пациентов проводить гидратацию электролитно.

Nijssen EC, Nelemans PJ et al. Impact on clinical practice of updated guidelines on iodinated contrast material: CINART. Eur Radiol. 2020 Jul;30(7):4005-4013

Переход на новые профилактические стандарты привел к ↓ осложнений, связанных с профилактикой КИН, на 89%, госпитализаций – на 93%, затрат на профилактику КИН – на 91%.

Контрастные исследования с гадолинием у пациентов с нарушенной функцией почек

- У пациентов с нормальной функцией почек все КС для МРТ одинаково безопасны.
- Введение гадолиниевых препаратов, т.к. линейные хелаты, у пациентов с существенно нарушенной функцией почек может приводить к развитию НСФ.
- После привлечения внимания медицинской общественности к этой проблеме случаи НСФ с 2011 г. больше не регистрируются.
- Согласно современным рекомендациям (ESUR), у пациентов со сниженной СКФ (30-60 мл/мин/1,73 м²) применение таких препаратов следует избегать или назначать с осторожностью.
- Применять препараты следует по показаниям.

Weinreb JC, Rodby RA et al. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology. 2021 Jan;298(1):28-35

- Отмечен очень низкий риск НСФ при применении макроциклических гадолиниевых КС даже у пациентов с нарушенной функцией почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²).
- При применении в стандартных дозировках согласно инструкции нет риска ухудшения функции почек.

В рекомендациях ACR (2017 г.) кожные тесты для выявления аллергии на КВ по-прежнему не рекомендуются.

Накопления гадолиния в головном мозге – новая проблема после НСФ («болезнь ретенции гадолиния»).

FDA Drug Safety Podcast: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings

FDA Drug Safety Communication: FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue

- Проблема накопления гадолиния в головном мозге существует.
- Есть разница в линейных и макроциклических хелатах по степени накопления гадолиния в мозге.
- По-прежнему не доказана связь между накоплением гадолиния в мозге и побочным реакциям на него.
- Требуется внесение предупреждений в инструкции по использованию препаратов.
- Необходимо предупреждать пациентов.
- Следует проводить мониторинг побочных реакций.
- Требуются новые данные.

В обновленной версии руководства ACR 2020 г. наблюдается такое же нейтрально-осторожное отношение к проблеме отложения гадолиния в головном мозге.

Заключение

- Контрастирование при КТ и МРТ определяется целями введения КС, протоколом введения КС, индивидуальными характеристиками пациента (оценка риска побочных реакций).
- Тяжелые побочные реакции на КС встречаются очень редко, но врачам необходимо быть готовыми к ним.
- Рекомендации ESUR, ACR (+ методическое руководство POPP) в настоящее время – лучшие, постоянно обновляющиеся источники рекомендаций по безопасному применению КС.
- Опыт, знания и здравый смысл – залог безопасности пациентов и врачей.