

• 心脏介入 Cardiac intervention •

国产碘克沙醇在心血管高危人群冠脉造影和介入治疗的安全性观察

刘振良, 高全清, 贾国渠, 向乾才, 胡立禄

【摘要】目的 探讨国产碘克沙醇在心血管高危人群冠脉造影、PCI 的安全性观察。方法 将 210 例心血管高危人群随机分为国产碘克沙醇组 110 例和进口碘克沙醇 100 例, 观察两组不良反应的发生率和造影效果, 以及术前、术后国产碘克沙醇组肾功能的变化。结果 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 造影效果相比差异也无统计学意义 ($P > 0.05$); 术前及术后比较, 国产碘克沙醇组术前术后肾功能变化不明显, 与进口碘克沙醇比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 国产碘克沙醇在心血管高危人群冠脉造影、PCI 的安全有效, 造影效果好, 对肾功能影响等方面, 与进口制剂无异。

【关键词】碘克沙醇; 不良反应; 造影效果

中图分类号: R528.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-02-0106-04

The use of domestic iodixanol in coronary angiography and cardiovascular intervention in the population with high cardiovascular risk: clinical observation of its safety LIU Zhen-liang, GAO Quan-qing, JIA Guo-qu, XIANG Qian-cai, HU Li-lu. Department of Cardiology, No. 416 Hospital, Chinese Ministry of Nuclear Industry, Chengdu, Sichuan Province 610051, China

Corresponding author: LIU Zhen-liang, E-mail: lzllz608@163.com

【Abstract】Objective To investigate the safety of domestic iodixanol used in coronary angiography and percutaneous cardiovascular intervention in the population with high cardiovascular risk. Methods A total of 210 cases with high risk of cardiovascular disorders were randomly divided into domestic iodixanol group ($n = 110$) and imported iodixanol group ($n = 100$). The incidence of adverse reactions and the postoperative changes of renal function were analyzed, and the results were compared between the two groups. Results No statistically significant difference in the incidence of adverse reactions existed between the two groups ($P > 0.05$). The image quality of the two groups was the same ($P > 0.05$). In the domestic iodixanol group, the postoperative changes of renal function was not obvious when compared with the preoperative renal function ($P > 0.05$). Conclusion As the same as the imported iodixanol, the domestic iodixanol can be safely used in the population with high-risk of cardiovascular disorders in coronary angiography and percutaneous cardiovascular intervention, and it has little influence on the renal function. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 106-109)

【Key words】iodixanol; adverse reaction; contrast effect

随着血管造影和经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)技术的发展,含碘对比剂的使用越来越广泛,其安全使用和合理选择也日益受到关注^[1]。我国每年血管造影超过 2 000 万人次,对比剂导致不良反应发生率虽然很低,但是基数庞大,其绝对数量

相当可观。本研究将冠脉造影和 PCI 患者使用进口和国产碘克沙醇作一对比研究,比较药物所致对比剂肾病(CIN)和其他不良反应的情况,为临床提供优化选择。

1 材料与方法

1.1 研究对象

将我院 2010 年 10 月—2014 年 7 月收治的、出于临床诊断需要做冠脉造影和或 PCI 的 210 例心

血管高危人群随机分为国产碘克沙醇组 110 例,作为治疗组;进口碘克沙醇 100 例,作为对照组。二组患者年龄、性别、合并心功能不全、全心扩大、糖尿病、高血压、高脂血症、COPD、吸烟、饮酒等比较差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组病人的基本特征

项目	国产组	进口组
年龄/岁	66 ± 16	65 ± 15
男/例	80	73
女/例	30	27
吸烟/例(%)	70(63.6)	64(64)
饮酒/例(%)	50(45.5)	44(44)
心脏扩大/例(%)	28(25.5)	26(26)
糖尿病/例(%)	45(40.9)	46(46)
高血压/例(%)	80(72.7)	70(70)
高脂血症/例(%)	78(70.9)	71(71)
COPD/例(%)	38(34.5)	39(39)

注: COPD: 慢性阻塞性肺疾病; 两组比较差异均无统计学意义

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 出于临床诊断需要做冠状动脉造影和或 PCI; ② 具备下面任 1 条: a、急性 ST 段抬高心肌梗死; b、年龄 > 75 岁; c、合并糖尿病; d、能平卧的心力衰竭; e、不明原因的肝脏扩大; f、肺动脉高压、支气管哮喘缓解期; g、轻中度肾功能障碍。

1.2.2 排除标准 ① 对含碘对比剂过敏; ② 未控制的甲状腺功能亢进。③ 肾功能障碍, 血清肌酐 $\geq 150 \mu\text{mol/L}$; ④ 孕妇和哺乳期妇女; ⑤ 发热, 体温超过 38°C [1-2]。

1.3 方法

1.3.1 术前准备 两组患者均根据 2010 年冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识进行术前准备 [1]: ① 签署知情同意书; ② 控制总的对比剂用量; ③ 碘对比剂存放条件必须符合产品说明书要求; ④ 预防性水化。

1.3.2 对比剂选用 国产对比剂碘克沙醇, 生产厂家为江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格为 100 ml: 65.2 g(I); 批准文号: 国药准字 H20103675。进口对比剂通用名称为碘克沙醇注射液, Visipaque (Iodixanol Injection), 由通用电气药业(上海)有限公司生产, 规格为 100 ml 含 32 g(I)。

1.3.3 观察指标 对比剂的不良反应、造影效果、肾功能变化。

1.3.3.1 不良反应: 特异质反应和器官毒性反应。其中特异质反应指过敏反应, 可能与对比剂的渗透压、结构、黏度等有关。一般与使用剂量无关, 难以预防。器官毒性反应是指碘对比剂的肾脏毒性、心脏毒性和甲状腺毒性, 与患者相关脏器的基础状

态、对比剂的电荷数、注射的剂量等相关, 可以预测或防止。

根据反应的程度不同可以分为轻、中、重度 [3]。轻度反应: 恶心、轻度呕吐、荨麻疹、瘙痒、面部水肿等。中度反应: 反复重度呕吐、眩晕、轻度喉头水肿、轻度气管痉挛——轻度呼吸困难、声嘶, 轻度和暂时性血压下降。重度反应: 危及生命的呼吸困难、声嘶、不能发声; 低血压、休克、意识不清、惊厥、甚至心跳骤停等。

1.3.3.2 造影效果: 从右侧桡动脉入路, 必要时左侧桡动脉或右侧股动; 体位采用左冠脉取正头位, 右肩位, 肝位, 蜘蛛位, 左肩位; 右冠脉取左侧位, 头位。影像以 1024×1024 矩阵显示, 影像格式为 DICOM3.0。

根据卫生部制定的 X 线照片质量标准分为优、良、差 [4]。优, 指血管充盈良好, 显像清晰, 无噪声或伪影, 完全满足诊断; 良, 指血管充盈良好, 显像欠清晰, 轻度噪声或伪影, 能满足诊断; 差, 指血管充盈欠佳, 显像不清晰, 有噪声或伪影, 勉强能满足诊断。

1.3.3.3 血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)测定。Scr 参考范围为男 $59 \sim 104 \mu\text{mol/L}$, 女 $45 \sim 84 \mu\text{mol/L}$ 。BUN 检测参考范围 $1.7 \sim 8.3 \text{ mmol/L}$ 。估算的肾小球滤过率(eGFR)的计算: 应使用适合中国人群的改良 MDRD 公式计算 eGFR。适合中国人群的改良 DRD 公式: $\text{eGFR} (\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}) = 0.818 \times \text{Scr} (\mu\text{mol/L})^{-1.234} \times \text{年龄} - 0.179 \times (0.79 \text{ 女性})$ [1]。

CIN 的定义: 应用碘对比剂后 48 h 内血清肌酐水平升高 $44.2 \mu\text{mol/L}$ 或比基础值升高 25% [1]。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用非劣性经验, 样本量 > 根据非劣性经验的样本量公式计算。组间比较采用 t 检验和方差分析; 计数资料用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。并采用统计学软件 SPSS10.0 进行统计分析。

2 结果

2.1 两组不良反应情况

见表 2。两组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组造影效果

结果见表 3。两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 国产组术前术后肾功能

术前术后肾功能变化不明显, 比较差异无统计

学意义($P > 0.05$)。无 CIN 发生。见表 4。

表 2 围术期不良反应

组别	轻度反应	中度反应	重度反应 ^a	总发生率/%
国产组(110 例)	1	1	1	2.7
进口组(110 例)	1	2	0	3.0

注:^a:发生了过敏性休克,导致患者死亡

表 3 造影效果

组别	造影效果			总有效率/%
	优	良好	差	
国产组(110 例)	103	5	2	98.2
进口组(110 例)	96	3	2	98.0

表 4 国产组术前术后肾功能

观察指标	术前	术后
CR/($\mu\text{mol/L}$)	64.34 ± 18.68	64.32 ± 18.64^a
BUN/(mmol/L)	4.37 ± 1.56	4.40 ± 1.46^a
eGFR/($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	45.53 ± 16.68	45.56 ± 16.64^a

注:与术前比较,^a $P > 0.05$

3 讨论

国产碘克沙醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司)和进口碘克沙醇注射液同样安全。从表 2 可见两者的不良反应的发生率都很低,尽管国产组有 1 例发生过敏性休克,导致了死亡,但两组无统计学差异。说明国产碘克沙醇注射液在高危心血管人群造影的安全性。进口的碘克沙醇注射液由于其安全性、舒适性,较其他低渗对比剂明显提高,且能降低 CIN,被 ACC/AHA 在高危心血管人群冠脉介入手术推荐 IA 类推^[5-7]。本研究证明国产碘克沙醇和进口相媲美,可代替进口的碘克沙醇注射液用于高危心血管人群的冠脉造影或介入治疗。在高危心血管人群中部分患者因疾病本身因素、体质虚弱、免疫力下降,对药物耐受性降低,使不良反应发生率增加^[1]。为规避不良反应,在日常的临床实践中,对比剂一般选进口药^[8];而国产药物的出现,使心脏介入医师多了一种选择。对比剂的不良反应可分为特异质反应及物理-化学反应。前者与对比剂的结构和患者本身的体质相关,而后者则与对比剂的剂量和理化性质相关。特异质反应研究表明,对比剂反应中的荨麻疹、血管性水肿、喉头水肿、支气管痉挛、严重血压下降及突然死亡等表现均属特异质反应。对比剂反应中常见的潮红、发热及局部疼痛等均由此所致,高渗对比剂的渗透压是血液渗透压的 5~7 倍,明显超过血液,故很易产生不良反应,而低渗或等渗对比剂渗透压对机体的影响较小^[3]。碘克沙醇是一非离子型、双体、六碘、水溶性的 X 线对比剂。碘过敏试验没有预测不良反应发生的价值,与全血

和其他相应规格的非离子型单体对比剂相比,所有临床使用浓度的纯碘克沙醇水溶液具有较低的渗透压。通过加入电解质,与正常的体液等渗,pH 值 6.8~7.6,渗透压 290 mOsm/kg,分子量 1 550 u,碘含量 320(mg/ml),不良反应发生率。与含碘对比剂有关的不良反应本质上一般都为轻到中度且为一过性的,非离子型对比剂的不良反应要比离子型对比剂更少^[9]。重度反应和致死反应非常罕见。常见的不良反应为轻度的感觉异常,如热感和冷感。偶尔发生过敏反应,通常表现为轻度的呼吸道和皮肤反应,如呼吸困难、皮疹、红斑、荨麻疹、瘙痒和血管性水肿,它们可在注射后立即出现也可在数日后出现。可能发生低血压或发热。曾有报道发生严重甚至毒性皮肤反应。严重的反应如喉头水肿、支气管痉挛或肺水肿和过敏样休克非常罕见^[10]。过敏反应的发生可能与剂量和用药途径无关,严重反应的最初症状可能仅是轻微的过敏症状,必须立即停止继续使用对比剂,必要时应立即通过静脉给药进行相应的治疗。使用 β 受体阻滞剂的患者其过敏反应的症候可能不典型,容易误为迷走神经反应^[11]。

从表 3 可见 2 种对比剂冠脉造影效果的有效率没有差异。正确的诊断来源于高质量造影,诊断又是治疗的基础。说明在高危心血管人群的冠脉造影介入治疗临床操作中,可用国产碘克沙醇替代,用于高危心血管人群的造影,提供清晰的冠脉图像,提供诊断信息,帮助制定治疗策略,指导介入治疗,解除患者的痛苦起举足轻重的作用,从而改善患者的预后。

国产碘克沙醇注射液对肾功能影响不明显。随着放射学和心脏病学的发展,将会有大量的患者应用碘对比剂。CIN 是医源性肾功能受损一个重要原因,它不仅对患者的临床预后不利,而且也增加患者的医疗费用。目前 CIN 已成为临床医师的重要挑战^[12-13]。从表 4 可见,国产碘克沙醇组术前术后肾功能变化不明显,佐证了其 CIN 发生率低。为了减少 CIN,除了评价成人肾小球滤过率、发生 CIN 的高危因素外,大量的临床试验证据表明,与静脉内应用对比剂相比较,动脉内应用对比剂发生 CIN 的风险较高^[14]。当 CIN 的患病风险超过 5%(高危患者)时,应选择等渗的碘克沙醇对比剂^[15]。

国产碘克沙醇注射液和进口碘克沙醇注射液相比,价格便宜。在冠脉造影或 PCI 的临床实践中,国产碘克沙醇在高危心血管人群中应用安全,造影效果优良,且价位较进口产品低廉,毋庸置疑,在我

国具有很大的优势,有很高的卫生经济学价值。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 含碘对比剂在心血管疾病中临床应用的专家共识 (2012)[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 94 - 97.
- [2] 中华医学会放射学分会,中国医师协会放射医师分会. 对比剂使用指南 (第 1 版)[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 320 - 325.
- [3] 陈韵岱,陈纪言,傅国胜,等. 碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志. 2014, 22: 341 - 348.
- [4] 中华人民共和国医政司. 放射科管理和技术规程 (试行本) [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 50.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本)[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 1 - 7.
- [6] Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio - Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2010, 31: 2501 - 2555.
- [7] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions [J]. Circulation, 2011, 124: e574 - e651.
- [8] 倪靖炜,张瑞岩,张建盛,等. 非离子型双体对比剂在冠状动脉介入治疗中应用的安全性观察[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 327 - 329.
- [9] 周 兵,程永德. 介入诊疗中提倡使用等渗性对比剂[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 89 - 91.
- [10] 马长生,霍 勇,龚艳君. 介入心脏病学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 120 - 129.
- [11] Singh J, Daftary A. Iodinated contrast Media and their adverse reactions[J]. J Nucl Med Technol, 2008, 36: 69 - 74.
- [12] 胡大一,中国医师协会心血管内科医师分会,中国老年学会心脑血管病专业委员会,等. 心血管疾病防治指南和共识 2009[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [13] 王 玲,倪兆慧,何 奔. 对比剂肾病研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 66 - 69.
- [14] McCullough PA, Brown JR. Effects of Intra - Arterial and intravenous Iso-Osmolar contrast medium (iodixanol) on the risk of Contrast-Induced acute kidney injury: a Meta - Analysis [J]. Cardiac Med, 2011, 1: 220 - 234.
- [15] Dong M, Jiao Z, Liu T, et al. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. J Nephrol, 2012, 25: 290 - 301.

(收稿日期:2014-08-24)

(本文编辑:俞瑞纲)