

БЕЗОПАСНОСТЬ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ В СВЕТЕ НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЕЖДУНАРОДНЫХ АССОЦИАЦИЙ ЭКСПЕРТОВ И КЛИНИЦИСТОВ

Шимановский Н. А.

Статья посвящена проблеме безопасности применения современных йодированных органических рентгеноконтрастных средств (РКС), с учетом новых рекомендаций Европейского общества урогенитальных радиологов и Американской ассоциации кардиологов, обоснованию выбора наиболее безопасного препарата и методов профилактики и лечения возможных побочных реакций, иногда встречающихся при использовании этих диагностических препаратов. Обсуждают недостатки использования суррогатного параметра – концентрации сывороточного креатинина – для оценки нефротоксичности РКС. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, доказывающих преимущества низкоосмоляльных РКС по сравнению с изоосмоляльными димерными РКС. Отмечается, что димерные РКС вследствие высокой вязкости замедляют кровоток, приводя к гипоксии тканей, длительно задерживаясь в почках, могут вызывать вакуолизацию почечного эпителия, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, чаще вызывают отсроченные побочные реакции. Делается вывод, что с точки зрения безопасности и высокой контрастирующей способности наилучшими являются неионные мономерные РКС, среди которых наиболее оптимальным балансом низкой вязкости, низкой осмоляльности и высокого содержания отличается йопромид.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Москва, Россия

Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства, безопасность, побочные реакции.

SAFETY OF CURRENT IODINE ROENTGEN CONTRAST MEDIA WITH A GLANCE OF UPDATE GUIDELINES OF INTERNATIONAL EXPERTS AND CLINICIANS ASSOCIATIONS

Shimanovskii N. L.

The article is devoted to the problem of iodine organic roentgen contrast media (RCM) safety with a glance of update ESUR contrast Media Safety Committee guidelines and ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, substantiation of choice of most safety agent and to the methods of prevention and treatment of possible adverse reactions seldom induced by them. It has been discussed limitations of using of surrogate parameter - creatinine serum level – for estimation of RCM nephrotoxic effects. The results of experimental and clinical investigations evidenced advantages of low-osmolal RCM in comparison with iso-osmolal RCM are presented. It has been noticed that dimeric RCM due to their high viscosity diminish the blood flow, inducing hypoxia, accumulate in kidneys for a long time with vacuolization of epithelial cells and interact with immune cells which may be coupled with more often appearance of late adverse reactions on RCM. In has been concluded that in a view of RCM safety and high contrast capability the best RCM are nonionic monomeric RCM and among them iopromide has an optimal balance of low viscosity, low osmolality and high iodine content.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Keywords: roentgen contrast media, safety, adverse reactions

Безопасность йодированных внутрисосудистых рентгеноконтрастных средств (РКС) представляет собой одно из основных требований, определяющих возможность их успешного клинического использования. После быстрого внутрисосудистого болюсного введения РКС оно практически «неразбавленным» достигает сердца, где смешивается с кровью, затем болюс кровь-РКС проходит сквозь сосудистое русло легких и достигает левой половины сердца, а также аорты и ее ветвей, проникая в ткани. Происходит быстрая диффузия РКС из крови через большинство капиллярных мембран, главным образом в межклеточное пространство, поскольку молекулы ангиографических РКС образуют очень слабую связь с белками плазмы и распространяются в очень небольшом внутриклеточном пространстве. Поэтому безопасное КС должно минимально воздействовать на составные компоненты крови, эндотелий сосудов и капиллярный кровоток, не нарушая снабжения кислородом и другими питательными веществами всех тканей организма. Несмотря на то, что некоторые из современных РКС, характеризующихся низкой осмоляльностью, низкой вязкостью и высокой гидрофильностью, не имеют абсолютных противопоказаний (например, препарат йопромид, Ультравист), существует ряд предостережений и рекомендаций по их применению в зависимости от исходного состояния больного, а также по профилактике и лечению возможных побочных реакций. Учитывая актуальность этих вопросов для медицинской практики, Европейское общество урогенитальных радиологов (ESUR) и Американская ассоциация кардиологов (AHA) в последние десятилетия время от времени обновляют свои рекомендации по безопасности контрастных средств в связи с непрекращающимися исследованиями в этой области и появлением новых данных. [1-3]. Цель данного обзора заключается как в рассмотрении указанных новых рекомендаций, так и в обсуждении наиболее спорных вопросов возможных механизмов побочных эффектов различных РКС с учетом новых данных для того, чтобы выбор того или иного препарата, как потенциально наиболее безопасного для данного больного, был бы наиболее обоснованным и оправданным.

Для правильного понимания преимуществ и недостатков современных контрастных средств целесообразно обратиться к истории поиска наиболее безопасного препарата в последние десятилетия. В 50-70-е годы прошлого столетия в рентгенологии с успехом применялись ионные трийодированные препараты (амидотризоат, Урографин и его аналоги). Однако по мере развития диагностических технологий (компьютерная томография) и рентгено-

хирургии (чрескожные интервенционные вмешательства) требовалось введение все больших доз РКС и повышение скорости их введения. При этом ионные препараты, будучи высокоосмоляльными (около 2000 мОсмоль/кг воды), часто вызывали острые (т.е. возникающие в течение 60 мин после введения препарата) побочные реакции (частота около 12%) [4]. Такие реакции чаще были легкими (тошнота, легкая рвота, кожная сыпь, зуд) и умеренными (тяжелая рвота, выраженная кожная сыпь, бронхоспазм, отек лица/гортани, вагусные сосудистые реакции). Реже они были тяжелыми (гипотензивный шок, остановка дыхания, остановка сердечной деятельности, судороги). Изучая механизмы этих реакций, фармакологи пришли к выводу, что, главным образом, они связаны с высокой осмотичностью этого класса РКС и наличием у них заряженной отрицательной карбоксильной группы, способной достаточно сильно связываться с биомакромолекулами и влиять на электровозбудимые свойства биомембран [4]. Поэтому усилия ученых были направлены на создание неионных РКС, в которых карбоксильная группа заменена на ряд гидроксильных. В результате в 80-е годы были получены стабильные мономерные трийодированные неионные низкоосмоляльные РКС (йогексол, йопамидол, йопромид, йоверсол и др.) с осмоляльностью 600 – 800 мОсмоль/кг воды, которые позволили снизить частоту острых побочных реакций примерно в 3 раза и с успехом их применять для целей компьютерной томографии (болюсного введения больших доз) и эндоваскулярной рентгенохирургии у больных любого возраста, в том числе и детей. [4]. Продолжая работать в этом направлении, химики-синтетики сумели еще в большей степени снизить осмоляльность РКС путем димеризации мономеров неионных РКС, создав препараты изоосмоляльные по отношению к крови. Первым димерным препаратом стал йотролан (Изовист), вторым йодиксанол (Визипак). Однако при внедрении димерных препаратов в клиническую практику в 90-е года прошлого века оказалось, что, несмотря на их способность еще больше снижать частоту острых реакций, они довольно часто (в 8 – 12%) случаев вызывают отсроченные побочные реакции (кожная сыпь, бронхоспазм и др.) через 60 мин – 7 дней после введения [5]. При изучении механизмов отсроченных реакций было установлено, что они в основном обусловлены повышенной вязкостью растворов димерных РКС, которая неизбежно растет при димеризации, и усилением взаимодействия димерной молекулы РКС с иммунокомпетентными клетками. Поэтому показания для Изовиста были изменены, и он стал применяться только для целей миелографии, где повышенная вязкость, наряду с изоосмотично-

стью, играет положительную роль, а показания для внутрисосудистого введения были исключены. В то же время второй димерный препарат йодиксанол, несмотря на то, что он также примерно в 3 чаще вызывает отсроченные побочные реакции, чем мономерные РКС, продолжил рекомендоваться для внутрисосудистого введения. Более того, появились попытки доказать, что он по сравнению с мономерными неионными РКС даже в меньшей степени влияет на функцию почек, особенно у больных с исходной почечной недостаточностью. Для доказательства был использован суррогатный параметр – уровень сывороточного креатинина, хотя с точки зрения современной патофизиологии более точными показателями функции почек являются не уровень, а клиренс креатинина, а также удельный вес мочи и концентрации в ней электролитов, которые отражают важнейшую концентрирующую функцию почек [6]. Однако пока таких исследований рентгенологи не провели и продолжают ориентироваться только на уровень сывороточного креатинина (его наиболее просто определить у больных в клинике), получая ошибочные представления о действии РКС на функцию почек. Доказательствами ошибочности такого подхода служат следующие факты:

1. Спонтанное изменение уровня креатинина у больных, которым не вводили РКС (при этом частота и величина повышения уровня сывороточного креатинина были сравнимы с теми, что были получены в ряде сравнительных исследований с использованием РКС) [7, 8]. В новых рекомендациях ESUR также подчеркивается возможность получения ложноположительных результатов, если нет двух или более определений функции почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2].

2. Отсутствие учета наличия диуретического эффекта у низкосолеяльных РКС и отсутствие его у изоосмоляльных РКС. Ведь именно различие в диуретическом эффекте может быть причиной неодинакового влияния этих РКС на уровень сывороточного креатинина, так как уменьшение объема циркулирующей крови вследствие повышения диуреза неизбежно приводит к повышению концентрации всех содержащихся в крови компонентов, в том числе и креатинина. В первые часы после введения РКС именно это можно наблюдать в случае неионных мономерных РКС [9]. В то же время йодиксанол в эти часы даже уменьшает уровень креатинина в сыворотке в результате повышения объема крови, вследствие введения объема самого РКС и обычно проводимой дополнительной гидратации пациента. Со временем все меняется, наоборот: через 7 дней после введения контрастного средства процент больных с повышенным уровнем креатинина в сыворотке в

группе йодиксанола становится примерно 2 раза больше, чем в группе йопромида [4].

3. При оценке влияния РКС на функцию почек не по уровню сывороточного креатинина, а по уровню клинических значимых конечных показателей, таких как необходимость госпитализации в связи с почечной недостаточностью и необходимость проведения гемодиализа, оказалось, что йодиксанол в 2 раза чаще вызывает нефропатию, чем низкоосмоляльные РКС [10].

Экспериментальные данные также свидетельствуют о потенциально большей нефротоксичности неионных димеров по сравнению с неионными мономерами. К ним относятся следующие:

- Йодиксанол по сравнению с неионными мономерами (йопромид) намного в больших количествах (через 30 мин эта разница достигает 3-х раз) задерживается в почках, хотя контрастирование сосудов после введения сравниваемых препаратов, особенно в первые 30 мин, примерно одинаковое [11]. Через 1 и 6 часов после введения йодиксанола его содержание в почках гораздо выше, чем после введения йопромида. Рентгеновская плотность почек у крыс после введения йопромида в дозе 1 и 2 г йода/кг достигала максимальных величин 266 и 400 ед. НУ через 5 мин, а затем снижалась до 65-267 и 107-225 ед. НУ через 1 час после введения соответственно. В то же время через 5 мин после введения этих же доз йодиксанола рентгеновская плотность в почках достигала величин 316 и 512 ед. НУ соответственно, но затем росла до максимальных величин через 30 мин (632 ед. НУ) и 1 час (572 ед. НУ) и достигала тех же значений, что были в случае йопромида через час, только через 6 час [11]. Именно таким длительным контактом димерного препарата в почках можно объяснить появление вакуолизации в клетках почечных канальцев после введения йодиксанола. Вакуолизация – это первый признак, связанный с патологическим изменением лизосом, который указывает на начало развития нефротоксического эффекта. Оказалось, что вакуолизация наиболее выражена для неионных димеров (йотролан, йодиксанол), после введения которых наблюдается задержка йодированного препарата в канальцевом эпителии [12, 13]. По характеру поглощения клетками эпителия почек йодиксанола сходно с накоплением путем эндоцитоза в клетках высокомолекулярных макромолекул типа декстрана. Поэтому эти данные указывают на преимущества мономерных РКС с меньшей молекулярной массой, которые значительно слабее вызывают вакуолизацию клеток, чем димерные РКС, имеющие большие размеры [4]. Повышенная вязкость йодиксанола приводит к замедлению кровотока [14]. У людей изменение

микроциркуляции после системного введения РКС можно оценить путем наблюдения за капиллярным кровотоком в области ногтей пальцев руки с помощью видеомикроскопии. Оказалось, что введение в подмышечную артерию 20 мл димерного йодиксанола даже в низкой концентрации (270 мг йода/мл; осмоляльность 290 мОсмоль/кг H₂O) с вязкостью 5,8 мПаск•сек вызывает снижение скорости движения эритроцитов в капиллярах на 60,8% (с 0,44 до 0,17 мм/сек), а мономерного йопентола (150 мг йода /мл; осмоляльность 340 мОсмоль/кг H₂O – она даже выше, чем у йодксанола) с вязкостью 1,7 мПаск•сек не влияет на скорость движения эритроцитов [14].

– Неионные димеры обладают повышенной вязкостью, обуславливающей увеличение объема первичной мочи и гидростатического давления в почечных канальцах и снижение скорости клубочковой фильтрации [15, 16]. Кроме того, неионные димеры по сравнению с мономерами гораздо сильнее вызывают сужение сосудов, индуцируя деполяризацию мембран гладкомышечных клеток [17]. Следует подчеркнуть, что димерные РКС по сравнению с мономерными сильнее снижают микроциркуляцию в мозговом слое почек, что ведет к гипоксии, а также вызывают вакуолизацию в клетках проксимальных канальцев почек у экспериментальных животных. Это не кажется удивительным, так как степень снижения кровотока в перфузируемой почке крыс под влиянием РКС не зависит от их осмоляльности: йопромид и диатризоат в этом отношении заметно менее активны, чем йоталамат и йогексол соответственно [18]. Deraу G и соавт [19] показали, что изоосмолярный йодиксанол сильнее, чем низкоосмолярный йоксаглат снижает кровоток в почках у собак в норме (на 51 и 19% соответственно), а при экспериментальной ишемии, вызванной механической остановкой тока крови в правой почечной артерии, данный эффект йодиксанола немного увеличивался, а йоксаглата не изменялся. У крыс йодиксанол, по сравнению с неионным мономером йобитридролом, сильнее снижал кровоток в почках (на 33 и 20% соответственно). Продолжая исследования в этом направлении, Lancelot E. и соавт. [20] показали, что при введении йодиксанола и йоксаглата в одинаковой концентрации 320 мг йода/мл в почечную артерию собака происходит снижение медуллярного кровотока (на 38 и 35 % соответственно) и величины парциального давления кислорода рO₂ в мозговой слое почек (на 37 и 25 % соответственно). Снова эти данные указывают на то, что более вязкий йодиксанол в большей степени снижает кровоток и насыщение тканей кислородом. При этом ишемия и гипоксия были более продолжительными при использовании йодиксанола.

Существует прямо пропорциональная зависимость между способностью РКС нарушать целостность барьера кровь/ткань и их вязкостью [18].

– Влияние РКС на эритроциты зависит не только от их осмоляльности, но и от их способности непосредственно влиять на мембранные каналы, ответственные за транспорт Na⁺, K⁺ и Cl⁻. При этом йоксаглат, йогексол и йодиксанол вызывают более сильную деформацию (сморщивание) эритроцитов, чем контрольные растворы с соответствующей осмоляльностью [21]. В случае йодиксанола наблюдаемая деформация была самой длительной (220 мин) [22].

При достижении болюса контрастного средства капиллярной сети в случае его гиперосмотичности вода выходит из внесосудистого пространства, что снижает вязкость внутри сосудов и скорость кровотока быстро восстанавливается. В то же время, если раствор РКС изоосмотичен, вода не поступает в сосуд и кровоток остается замедленным, что имеет следующие негативные последствия:

- Удлинение периода ишемии в ткани, где проходит болюс РКС.
- Увеличение продолжительности контакта молекулы РКС с сосудистой стенкой и, следовательно, повышение его потенциального токсического действия на клетки эндотелия капилляров [23].

Многочисленные данные, свидетельствующие об ухудшении микроциркуляции при использовании изоосмолярных димерных неионных РКС, указывают на то, что этот класс РКС нельзя считать безопаснее, чем низкоосмолярные препараты (мономерные неионные или димерные ионные) [18, 24].

Действительно, описаны случаи острой нефропатии после введения йодиксанола, в том числе заканчивающиеся летальным исходом [25]. При этом нельзя считать все неионные мономерные РКС одинаковыми. Они имеют различные физико-химические свойства, и отличия по вязкости могут быть причиной того, что, например, йогексол статистически достоверно сильнее вызывает морфологические изменения в почках, чем менее вязкий йопромид [26, 27].

После тщательного анализа последних полученных данных 1 декабря 2009 года Американское кардиологическое общество опубликовало Рекомендации по проведению чрескожных вмешательств, где утверждалось, что «... обновленная доказательная база свидетельствует, что при проведении коронарной ангиографии выбор контрастных средств может включать как изоосмолярные, так и низкоосмолярные препараты (йопамидол, йопромид, йоверсол), за исключением йоксаглата или йогексола» [4]. В новых рекомендациях этого общества, появившихся в 2011 г, указывается, что сравнитель-

ные исследования различных контрастных средств (например, низкоосмолярных с изоосмолярными) дали различные и иногда противоположные результаты. Поэтому имеющихся данных недостаточно для обоснованных рекомендаций в отношении низко- и изоосмолярных контрастных средств. При этом существенное значение имеет исходное состояние пациента, доза и путь введения РКС.

Согласно обновлённым рекомендациям ESUR “безопасная” доза РКС не существует. Даже очень ограниченная доза контрастного средства может вызвать нефропатию у больных с высоким риском [28]. Тем не менее, у всех пациентов следует использовать минимальное количество контрастного средства, которое необходимо для правильной диагностики. Примерная величина дозы контрастного средства, которую не следует превышать, составляет количества граммов йода, численно равное скорости клубочковой фильтрации в мл/мин. Либо отношение объема контрастного средства к клиренсу креатинина должно быть ниже 3,7. Оказалось, что у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST предиктором КИН и смертности в течение 1 месяца является отношение дозы контрастного средства к скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1.) [29].

ч), наличие внутриаортального баллонного насоса, гипотензия, низкий уровень гематокрита, возраст более 70 лет, введение нефротоксических лекарственных средств, наличие острой почечной недостаточности или подозрение на нее, внутриаортальное введение РКС, использовании высокоосмолярных РКС, большие дозы РКС и многократное введение РКС в течение нескольких дней [2].

Предыдущие рекомендации ESUR исключали многократное введение контрастных средств у больных с риском развития КИН. Данных контролируемых исследований повторных введений РКС у таких больных нет. Учитывая важность этого вопроса для повседневной практики, Комитет по безопасности РКС ESUR считает, что идеальный интервал между введением РКС составляет 2 недели – т.е. период ожидаемого восстановления почек после их повреждения. Однако когда такой интервал выдержать невозможно, период между введениями РКС должен быть настолько долг, насколько это приемлемо с клинической точки зрения.

Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1.73 м² могут продолжать принимать метформин в обычном режиме [2].

Гидратация физиологическим раствором

Таблица №1. Клинические события в течение месяца после инфаркта и чрескожного вмешательства с введением РКС [29].

Клиническое событие	Отношение дозы РКС к СКФ		P
	≤ 3.7 (n = 784)	> 3.7 (n = 87)	
Смертность (%)	1.9	12.6	<0.001
Повторный инфаркт (%)	2.4	3.5	0.6
Тромбоз стента (%)	1.8	0	0.2
КИН (%)	4.9	38	<0.001

Риск нефротоксичности РКС зависит от их пути введения: при внутриаортальном введении РКС он выше и он есть у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1.73 м², а при внутривенном введении РКС он ниже и есть у пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1.73 м². К факторам риска развития КИН относятся: сопутствующая диабетическая нефропатия, дегидратация, врожденная сердечная недостаточность (NYHA 3-4 степени) и низкая фракция выброса левого желудочка, недавний инфаркт миокарда (< 24

или бикарбонатом натрия уменьшает частоту развития КИН. У пациентов с риском развития нефропатии необходимо прекратить прием нефротоксичных лекарственных средств, маннитола и диуретиков за 24 ч до введения контрастных средств и начать гидратацию пациента путем в/в введения 0,9% раствора NaCl в дозе 1,0- 1,5 мл/кг/ч (начать минимум за 6 ч до введения РКС и продолжать минимум столько же времени после его введения). Для этих целей, предположительно, лучше вводить рас-

твор бикарбоната натрия 154 мЭкв/л со скоростью 3 мл/кг/час в течение 1 ч до введения РКС и со скоростью 1 мл/кг/час в течение 6 ч после введения РКС (доза бикарбоната натрия может быть увеличена до тех пор, пока не произошло защелачивания мочи) [2]. В жарком климате объем вводимой жидкости следует увеличить.

Обновленные рекомендации американского общества кардиологов касаются также риска развития анафилактических реакций на РКС [3]. Частота анафилактических реакций на контрастные средства составляет 1%, а частота тяжелых реакций гораздо меньше – 0.04%. У пациентов, имеющих в анамнезе развитие анафилактических реакций, их частота без использования средств профилактики находится в пределах 16% - 44% [3].

Адекватная премедикация пациентов, у которых ранее встречались анафилактические реакции снижает их частоту практически до 0 [3]. Перед введением контрастного средства пациент, у которого ранее были реакции на контрастное средство, должен получить для их профилактики глюкокортикоидный и антигистаминный препараты. Для профилактики общих реакций РКС лучше всего вводить метилпреднизолон (32 мг) за 6-12 и 2 часа до введения РКС или его комбинацию с гистаминовыми H1- и H2-блокаторами (в качестве которых используют дифенгидрамин, циметидин или ранитидин). В то же время у пациентов, у которых в анамнезе имеются аллергические реакции на морские продукты, профилактика на анафилактические реакции на контрастные средства не эффективна.

Вопросы безопасности использования РКС очень важны для детской практики, так как у детей, особенно младшего возраста, уменьшена выделительная способность почек. При использовании йопромида (средняя доза болюсно вводимого йопромида-370 при эндоваскулярной рентгенохирургии – 3 мл/кг) при выполнении ангиографических исследований по поводу различной патологии (сосудистые мальформации, пороки развития легких, печени, почек и конечностей) у всех больных обычно достигается четкая визуализация сосудов интересующей зоны при отсутствии побочных реакций. Результаты изучения влияния йопромида на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, поликардиография, периферическая реовазография), а также на осмоляльность крови, ее реологические показатели (агрегация эритроцитов, ригидность их мембран, кессоновская вязкость) и биохимические параметры, характеризующие функцию печени и почек, свидетельствуют о значительных преимуществах йопромида в аспекте снижения риска проведения искусственного кон-

трастирования [4]. Использование йопромида по сравнению с ионными РКС уменьшает чувство дискомфорта у детей, снижает величину их произвольных движений, способствующих возникновению артефактов, и улучшает визуализацию анатомических структур. Эти данные подтверждены японскими исследователями, которые представили результаты определения показателей гемодинамики и биохимических параметров крови у 78 детей при проведении у них ангиографии с помощью йопромида 370 [30]. Заметного влияния йопромида на силу и частоту сердечных сокращений, активности в крови ферментов (лактатдегидрогеназа различные аминотрансферазы), уровень гематокрита, гемоглобина, билирубина, холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлора, количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов обнаружено не было. Кроме того, не было выявлено способности йопромида вызывать отсроченные побочные реакции. В другом исследовании [31] функцию почек определяли у детей, которым вводили йопромид с целью ангиографии. Изменения параметров функции почек и активности ферментов в моче были не значительными. Авторы сделали вывод о том, что йопромид в максимальной дозе 5 мл/кг не вызывает поражения канальцевого эпителия почек у детей. Установлена безопасность йопромида и в отношении щитовидной железы. J Dembinski и соавт. [32] не выявили у детей через 4 – 45 дней после введения Ультрависта 300 (0,3 - 1,0 мл/кг массы тела) гипертиреоза или гипертиреотропинемии. Следовательно, Ультравист имеет преимущество по сравнению с другими контрастными средствами в отношении влияния на функцию щитовидной железы.

Вследствие более низкой осмоляльности йопромид имеет преимущества при сравнении с йогексолом, йоверсолом и йобитриолом (меньше болевых ощущений при периферической артериографии). Более низкая, чем у других РКС, вязкость уменьшает риск повреждения эндотелия сосудов, а также позволяет легче осуществлять ручную инъекцию с использованием менее травмирующих игл меньшего диаметра [4].

Ощущения боли и жара при проведении церебральной и периферической ангиографии возникают реже и их интенсивность меньше при использовании йопромида, чем йогексола. Эти отличия статистически достоверны [4]. В клинических исследованиях в США было показано, что при проведении церебральной артериографии йопромид вызывает значительно меньше побочных реакций, чем йогексол [33].

Согласно результатам сравнительного рандомизированного клинического исследования при проведении контрастной компьютерной томографии йопромид вызывал развитие

умеренных побочных реакций у 2,5% больных, а йогексол – у 15%, что указывает на лучшую переносимость йопромид [33].

Подтверждением превосходной переносимости йопромид могут служить недавно опубликованные данные постмаркетингового исследования йопромид, в котором приняло участие 74717 пациентов. Общее число побочных реакций показателями толерантности составило 2.00 %, без показателей толерантности 1.50 % [34], а также данные большого городского исследования с участием 29508 пациентов, в котором общее число побочных реакций составило всего 0,70% [35]. Ни в одном случае летальных исходов не было. Авторы делают вывод о том, йопромид имеет превосходный профиль безопасности и может быть использован при проведении внутривенной КТ в качестве универсального контрастного средства.

Заключение.

Современные неионные РКС относятся к одним из самых безопасных лекарственных средств, которые в большинстве случаев переносятся хорошо или отлично, но иногда, особенно при наличии факторов риска (предшествующие аллергические реакции на РКС или

другие лекарственные препараты, бронхиальная астма, заболевания сердца, наличие онкопатологии, гиповолемия, почечная недостаточность, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и др.) могут вызывать побочные реакции [36]. Поэтому при получении требуемой диагностической информации с помощью РКС наивысшим приоритетом остается безопасность для пациента. Основываясь на многолетнем опыте и обширных экспериментальных и клинических исследованиях можно сделать вывод, что с точки зрения безопасности в настоящее время наилучшие гарантии дают мономерные неионные РКС. Среди этих препаратов особое место занимает йопромид как препарат с наиболее оптимальным сочетанием физико-химических свойств. Для рентгенологов он имеет преимущества еще и потому, что он относится к препаратам с максимальной концентрацией йода – 370 мг/мл, которые доступны в России, и позволяет получить изображения наилучшего качества.

Список литературы:

1. Руководство по контрастным средствам Европейского общества урогенитальной радиологии. Версия 7, 2008 г.
2. Stacul F, vander Molen A. J. , Reimer P. et al. Contrast Media Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines// Eur Radiol. 2011, Vol.21, P. 2527-2541
3. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., et al. 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 Am Coll Cardiol. 2011, Vol. 58, P.e44-e122.
4. Поляев Ю.А., Юдин А.А., Шимановский Н.А. Применение контрастных средств в лучевой диагностике. М., 2010. изд-во «Калганов», - 432 с.
5. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.А. Отсроченные побочные реакции на йодированные контрастные средства при их внутрисосудистом введении: механизмы развития и клиническое значение // Медицинская визуализация. - 2008. - №1. - с. 128-134.
6. Persson P.B. Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy// Kidney International. - 2005. - Vol. 68. - P. 14-22.
7. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity// Am J Roentgenol. - 2008. - Vol.191, P.376-382.
8. Baumgarten DA, Ellis JH. Contrast-induced nephropathy: contrast material not required? //Am J Roentgenol. - 2008. - Vol.191. - P.383-386.
9. Nie B, Cheng W.J, Li Y.F. et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safe-

- ty of iodixanol vs iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. //Catheter Cardiovasc Interv. - 2008. - Vol.72. - P.958-65.
10. Liss P, Persson PB, Hansell P, et al. Renal failure in 57,925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. //Kidney Int. -2006. - Vol.70.- P.1811-1817.
 11. Jost G, Pietsch H, Lengsfeld P, et al. The impact of the viscosity and osmolality of iodine contrast agents on renal elimination. //Invest Radiol. - 2010. - Vol.45. - P.255-261
 12. Hardiek K., Katholi R.E., Ramcumar V., Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media// Am J Physiol Renal Physiol. - 2001. - Vol. 280. - P. F61-F70
 13. Rees JA, Old SL, Rowlands PC. An ultrastructural histochemistry and light microscopy study of the early development of renal proximal tubular vacuolation after a single administration of the contrast enhancement medium "Iotrolan."// Toxicol Pathol. -1997. - Vol.25. - P.158-164.
 14. Spitzer S., Munster W., Sternitzky R. Et al. Influence of iodixanol-270 and iopentol-150 on the microcirculation: influence of viscosity on capillary perfusion//Clinical Hemorheology and microcirculation. - 1999. - Vol. 20. - P.49-55
 15. Ueda J, Furukawa T, Higashino K, et al. Urine viscosity after injections of iotrolan or iomeprol. //Acta Radiol. - 1997. - Vol.38. - P.1079-1082.
 16. Seeliger A, Becker K, Ladewig T, et al. Massive increase in urine viscosity by iso-osmolar contrast media in the rat. //Paper presented at: Contrast Media Research-CMR 2009, 2009; Copenhagen, Denmark.
 17. Idee J.M., Lancelot E., Berthommier C. et al. Effects of non-ionic monomeric and dimeric iodinated contrast media on renal

and systemic haemodynamics in rats.// *Fundam Clin Pharmacol.* – 2000. - Vol.14. - P.11-18.

18. Амосов В.И., Шимановский Н.А. Зависимость гемодинамических эффектов рентгеноконтрастных средств от их вязкости и осмоляльности // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2004. - т.10. - №46. - С.42-48.

19. Deray G., Bagnis C., Jacquiaud C. et al. Renal effects and isoosmolar contrast media on renal hemodynamic in normal and ischemic dog kidney// *Invest Radiol.* – 1999. - Vol.34. - P.1-6.

20. Lancelot E., Idee J-M, Lacledere C. et al. Effects of tow iodinated contrast media on renal medullary blood perfusion and oxygenation in dogs//*Invest Radiol.* - 2002. Vol. 37. – P. 368-375.

21. Galtung H.K., Sorlundsengen V., Kjell S. Effect of Radiologic Contrast media on cell volume regulatory mechanism in human red blood cells//*Acad Radiol.* – 2002. - Vol.9. – P.878-885.

22. Galtung H.K., Sorlundsengen V., Kjell S. Effect of Radiologic Contrast media on cell volume regulatory mechanism in human red blood cells//*Acad Radio.* – 2002. - Vol.9. - P.878-885.

23. Laissy J.P., MenegazzoD., Dumont E. et al. Haemodynamic effect of iodinated high-viscosity contrast medium in the rat kidney: a diffusion-weight MRI feasibility study//*Invest Radiol.* – 2000. - Vol. 35. - P.647-652

24. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics// *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol.18. – P.2912-2920. .

25. Srodon P., Matson M., Ham R. Contrast nephropathy limb angiography.// *Ann. R Coll Surg Engl.* – 2003. - Vol.85. - P.187-191.

26. Speck U., Press W.R., Muetzel W. Albuminuria following renal arteriography with various ionic and nonionic contrast agents// In Taenzler V., Zeitler E. *Contrast media in urography, angiography and computed tomography*, Tieme Verlag Stuttgart, New York.- 1983. - P.25-29.

27. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic isoosmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro// *Radiology.* – 2005. – Vol.235. – P.843-849. .

28. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*, 1990, 89:615-620

29. Mager A. , Vaknin A. H, Lev E.I., et al. The ratio of contrast volume to glomerular filtration rate predicts outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction//*Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011, Vol. 78, P. 198-201

30. Misawa M., Sato Y., Hara M et al. Use of non-ionic contrast medium, iopromide (Proscope 370), in pediatric cardiovascular angiography// *Nihon Shoni Hoshasen Gakkai Zasshi.* – 2000. - Vol. 2. - P.42-48.

31. Kavukçu S, Tavli V, Fadiloğlu M, et al.,Urinary enzyme changes in children undergoing cineangiographic evaluation using iopromid.//*Int Urol Nephrol* – 1995. - Vol. 27. - P.131-135.

32. Dembinski J., Arpe V., Kroll M. et al. Thyroid function in very low birth weight infants after intravenous administration of the iodinated contrast media iopromide// *Arch. Dis. Child Fetal neonatal Ed.* – 2000. - Vol.82. - P.215-217.

33. Goldberg SN, Abrahams J, Drayer BP, et al. A comparison of iopromide with iopamidol and iohexol for contrast-enhanced computed tomography.//*Invest Radiol* – 1994. - Vol.29. - Suppl 1. - P.S76-S83.

34. Kopp AF, Mortele KJ, Cho YD, et al. // *Acta Radiol.* – 2008. – Vol.49. – P.902-911

35. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, et al. // *AJR Am J Roentgenol.* -2005. – Vol.184. – P.31-34

36. Thomsen HS. Contrast media safety-an update. *Eur J Radiol.* 2011. Vol.80, P.77-82.