

Как избежать нефропатии: от мифов к практике

Стремительное внедрение современной медицинской техники с использованием новых методов обработки и визуализации изображений органов и тканей в повседневную лечебную практику открыло перед врачами новые возможности для проведения высокоточной диагностики, в частности, с использованием рентгенодиагностики, МРТ, КТ, УЗИ и т.п. При этом введение контрастных веществ значительно повышает информативность таких обследований. Сегодня контрастирование довольно широко применяется при диагностике и послеоперационном мониторинге самых разнообразных заболеваний, позволяя успешно поставить правильный и своевременный диагноз, успешно провести операцию, вовремя заметить болезнь и предотвратить ее развитие. И каждая такая операция предполагает введение контрастного препарата. При этом поражение почек вследствие воздействия контрастного препарата (Контраст-Индукцированная Нефропатия) может резко снизить целесообразность проведения какого-либо исследования и последующего адекватного лечения. Поэтому безопасность пациента при проведении подобных исследований и операций зависит от применяемых контрастных препаратов, их дозировки, а также многих других существенно влияющих факторов. При этом, не мало важным является вопрос индивидуального подхода к пациентам, которые на проведение подобных процедур поступают, как правило, с уже имеющимися патологиями.

27 ноября в Москве (конференц-зал отеля «Holiday Inn») состоялась пресс-конференция «Как избежать нефропатии: от мифов к практике». В рамках конференции были представлены результаты масштабных научных исследований, посвященных проблеме выбора рентгеноконтрастных средств (РКС) с точки зрения снижения риска развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

В пресс-конференции приняли участие: Шимановский Николай Львович, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук; Понтус Перссон, профессор, доктор медицинских наук, Ганс-Петер Ниендорф, доктор медицинских наук.

С обзором проблем, связанных с выбором современных контрастных препаратов, применяемых в настоящее время при диагностике и оперативных вмешательствах, выступил член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии РГМУ Шимановский Николай Львович. Докладчик кратко остановился на истории создания контрастных средств, отметив, что эти вещества прошли большой путь развития. Сегодня контрастные препараты нового поколения могут использоваться для диагностики на ранних стадиях развития болезни и целенаправленной терапии. Это

потрясающий прорыв современной фармацевтики; медицинские специалисты еще несколько лет назад не могли и мечтать о подобных возможностях.

Однако, как же используются эти мировые достижения у нас в стране?

По численности населения РФ сопоставима с Японией. В Японии ежегодно проводится 2 млн магнитно-резонансных томографий (МРТ) и компьютерных томографий (КТ), чаще всего – с использованием контрастных препаратов. В России таких исследований проводится в 100 раз меньше. Вместе с тем, как отмечал докладчик, недостаточно внимания в России уделяется данным о нефротоксических эффектах различных рентгеноконтрастных средств, хорошо изученных в других странах. Речь идет о возможном развитии нефропатии, вызываемой введением контрастных препаратов. Применение таких препаратов, особенно у пациентов групп высокого риска (больные с заболеваниями почек, перенесшие хирургические операции на почках, имеющие протеинурию, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, подагру), может не только привести к развитию нефропатии, которая не исчезает даже в результате интенсивного лечения, но и к летальному исходу.

С докладом «Контраст Индуцированная Нефропатия (КИН): причины и механизмы возникновения. Обзор клинических данных» выступил д. м. н., профессор Понтус Перссон. Докладчик отметил, что в настоящее время для лучевой диагностики различных заболеваний внутренних органов используют рентген, явление магнитного резонанса и ультразвук. Возможности любого из этих видов диагностики многократно увеличиваются при использовании контрастных средств, которые можно разделить на 3 группы: рентгеноконтрастные средства (РКС); магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС) и ультразвуковые контрастные средства (УЗКС).

В то время как история разработки РКС началась практически сразу после открытия В.К. Рентгеном X-лучей в 1895 году, МРКС и УЗКС применяются в медицине лишь несколько десятилетий. Именно среди препаратов этих групп контрастных средств в последние годы заметен наибольший прогресс, хотя продолжают появляться и новые препараты в ряду РКС, которые остаются самыми применяемыми средствами при лучевой диагностике.

Рентгеноконтрастные средства (РКС) – это вещества, используемые в медицине при рентгенологических исследованиях. Различают рентгеноотрицательные и рентгеноположительные средства, поглощающие рентгеновское излучение соответственно слабее или сильнее, чем ткани организма. Введение РКС в полые



На фото (слева на право):

Понтус Перссон, профессор физиологии, д. м. н., университетская клиника «Шарите» (Берлин, Германия).

Ганс-Петер Ниендорф, д. м. н., старший медицинский консультант глобального отдела медицинской разработки средств диагностической визуализации Bayer Schering Pharma AG.

Шимановский Николай Львович, член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н.

органы позволяет получить представление о конфигурации последних, их объеме, характере внутренней поверхности и наличии патологических изменений.

В качестве рентгеноотрицательных средств применяют газообразные вещества – воздух, O_2 , N_2O , CO_2 ; в качестве рентгеноположительных – в основном органические йодсодержащие соединения в виде водных и масляных инъекционных растворов, реже – в виде таблеток и капсул.

Наиболее часто используют рентгеноположительные средства. Они должны удовлетворять следующим требованиям: поглощать рентгеновское излучение значительно сильнее, чем ткани организма, т.е. быть высококонтрастными; обладать низкой токсичностью, поскольку вводятся в органы в больших дозах; быстро выводиться из организма; иметь высокую растворимость в воде (для некоторых видов исследований применяются 75-80%-ные растворы).

В качестве элементов, включаемых в РКС, наиболее приемлемыми оказались йод и барий. Препараты бария (сульфат) уже в течение полувека применяются для контрастирования ЖКТ, их главное достоинство – фармакологическая инертность, однако они неприменимы для контрастирования закрытых полостей или сосудистых образований.

При ангиографии, урографии, холецистографии, миелографии и др., начиная с 50-х годов, все шире используются органические йодсодержащие РКС.

Среди них, в настоящее время, выделяют ионные и неионные мономерные и димерные йодсодержащие РКС. По результатам существующих доклинических и клинических исследований неионные РКС, по сравнению с ионными, обладают большей безопасностью и лучшей переносимостью.

Внедренные в медицинскую практику до 1969 года йодсодержащие органические РКС представляют собой соли, диссоциирующие в водных растворах. Ионный их характер и, следовательно, гиперосмолярность (в

5 раз выше осмотичности крови) обуславливает ряд побочных эффектов: гипотонию, нефропатию, увеличение проницаемости капилляров, болезненность сосудов, тошноту, рвоту и др.

Поэтому заметным шагом на пути к улучшению переносимости РКС стало создание неионных препаратов, осмотичность которых в 2–3 раза ниже по сравнению с ионными РКС. Первым таким препаратом стал метризамид (амипак), который из-за нестабильности не получил широкого распространения. Начиная с 80-х годов прошлого столетия, были созданы и внедрены стабильные триодированные мономерные неионные РКС (иогексол, иопромид и др.), дающие наилучшие гарантии рентгенологам с точки зрения диагностической эффективности и безопасности. Несмотря на более низкую токсичность и лучшую переносимость, неионные РКС из-за высокой стоимости в России и ряде других стран пока не вытеснили полностью ионные РКС.

Современные контрастные средства – одни из самых безопасных существующих лекарственных препаратов, но их вводят в высоких концентрациях и больших дозах. При использовании любых контрастных средств радиологи должны быть готовы к возможности развития побочных реакций.

Типы побочных реакций при применении РКС (по времени начала).

1. Острые – реакция возникает практически сразу после введения РКС (падение артериального давления, чувство жара в сосудах и др.).
2. Отсроченные – когда реакция развивается не ранее чем, через час после введения РКС (высыпания на коже, крапивница, бронхоспазм и др.).

За исключением острой почечной недостаточности и отсроченных реакций, побочные действия обычно развиваются в течение 3-10 мин после в/в введения РКС.

Физико-химические свойства современных йодированных РКС

Международное непатентованное название	Химическая структура	Концентрация йода (мг/мл)	Вязкость при 37°C (мПаск x сек)	Осмоляльность, при 37°C (мОсмоль/кг H ₂ O)	Содержание йода/вязкость
Амидотризоат (Урографин®)	Ионный мономер	370-292	8,9-4,0	2100-1500	41,57-73
Йопромид (Ультравист®)	Неионный мономер	370-300	10,0-4,7	770-590	37 -63,8
Йогексол	Неионный мономер	350-300	10,6-6,1	844-720	33,0-49,1
Йоверсол	Неионный мономер	350-300	9,0-5,5	661	38,9-54,5
Йобитридол	Неионный мономер	350-300	10,0-6,0	695	35,0-50,0
Йоксаглат	Ионный димер	320	7,5	600	42,6
Йодиксанол	Неионный димер	320-270	11,4-6,3	290-290	28,0-42,9
Йотролан	Неионный димер	300	8,1	320	37,0

По степени тяжести побочные реакции при применении РКС разделяют на:

- легкие – головная боль, тошнота, рвота, кожный зуд;
- умеренные – уртикарная сыпь, отек гортани, отек лица;
- тяжелые – сосудистый шок, остановка дыхания, остановка сердца.

Развитие побочных эффектов определяют следующие факторы.

Осмолитичность, осмоляльность. Контрастные средства с более высокой осмоляльностью, чем плазма крови, вызывают такие побочные реакции как боль при инъекции, гипотензия и поражение эндотелия (последнее может приводить к тромбообразованию).

Вязкость. Вязкость растворов РКС отражает их способность замедлять ток крови и вызывать гипоксию. Вязкость растворов РКС определяет скорость их внутрисосудистого введения. Вязкость растворов РКС увеличивается при повышении их концентрации и размера молекулы РКС, но уменьшается при увеличении температуры.

Хемотоксичность. Очевидно, что безопасное контрастное средство должно минимально воздействовать на составные компоненты крови, эндотелий сосудов и капиллярный кровоток, не нарушая снабжения кислородом и другими питательными веществами всех тканей организма.

В этом отношении такая безопасность РКС имеет особую значимость в отношении функционирования почек, поскольку для процесса мочеобразования требуется большое количество метаболической энергии, образование которой невозможно без достаточного и непрерывного поступления кислорода (почки на единицу массы используют кислорода в 6-7 раз больше, чем мышцы). Именно поэтому в норме почки имеют самый высокий уровень органного кровотока (4-5 мл/мин на 1 г ткани) и специальную систему саморегуляции кровообращения (в норме кровотока остается постоянным в пределах изменения артериального давления от 90 до 190 мм.рт.ст).

Использование некоторых лекарственных средств, особенно тех, которые имеют ренальный путь выведения, также увеличивает нагрузку на почки и может способствовать повышению риска развития нефропатии. К таким лекарственным средствам относятся и РКС. Согласно литературным данным треть всех нефропатий, возникает вследствие применения РКС. Почки могут быть критическим органом для РКС, если в них нарушены процессы саморегуляции, и РКС, вызывая сужение сосудов, будут способствовать развитию гипоксии.

В аспекте безопасности РКС их влияние на почки имеет существенное значение еще и потому, что РКС экскретируются из организма путем клубочковой фильтрации, концентрируясь в почечных канальцах. Если РКС обладает прямым цитотоксическим действием, то оно также будет нарушать функциональную активность эпителия канальцев почек. В связи с этим исследователи и клиницисты всегда уделяли большое внимание функции почек при проведении рентгеноконтрастных исследований. В последние годы это внимание особенно возросло, потому что возросло и число пациентов с исходно нарушенной функцией почек и повышенным риском развития контраст-индуцируемой нефропатии (КИН).

Например, в США хронической почечной недостаточностью страдают около 20 млн. человек. Эта патология наблюдается у 30% всего населения в возрасте выше 60 лет. Число диабетиков, у которых также повышен риск почечной нефропатии, во всем мире также растет, составляя примерно 200 млн. В следующие 20 лет их число по прогнозам увеличится на 75%. При развитии нефропатии время пребывания больного в госпиталях увеличивается на 5-10 дней и растут расходы на их лечение с применением диализа.

Среди пациентов, у которых развилась нефропатия, увеличивается смертность. Ее возникновение сопровождается заметной смертностью (36%), а выживаемость в течение 2-х лет составляет всего 19%.

Современные йодсодержащие РКС

Тип РКС	Международные непатентованные названия РКС	Торговые названия	Отношение количества атомов йода к числу частиц в растворах РКС	Осмолярность растворов РКС/осмолярность крови
Ионные мономеры	Амидотризоат Йодамид Йокситаламат	Урографин (Триомбрат, Тразограф) Йодамид Телебрикс	3:2	5
Ионные димеры (низкоосмотичные ионные РКС)	Йоксаглат	Гексабрикс	3:1	2
Неионные мономеры (низкоосмотичные неионные РКС)	Йопромид Йогексол Йопамидол Йобитридол Йоверсол Йоксилан	Ультравист Омнипак Йопамиро Ксенетикс Оптирей Оксилан	3:1	2
Неионные димеры (Изоосмотичные РКС)	Йотролан Йодиксанол	Изовист Визипак	6:1	1

В последние годы увеличивается число исследований, посвященных изучению механизмов развития КИН и способов ее профилактики и лечения. Появление в последние годы новых данных по этому вопросу указывает на необходимость их всестороннего внимательного анализа, позволяющего сделать более обоснованные рекомендации о выборе наиболее безопасного РКС и методике рентгеноконтрастного исследования. С точки зрения докладчика к таким новым данным, в первую очередь, относятся сведения о зависимости ухудшения функции почек от способности эритроцитов к деформируемости, которая определяет возможность эритроцитов проходить через капиллярное русло, отдавая кислород тканям. Согласно недавно опубликованным данным исследования С.Д. Brown и соавт., у больных, как с сахарным диабетом, так и без него при снижении деформируемости эритроцитов наблюдается ухудшение функции почек. Поэтому влияние РКС на деформируемость (ригидность) мембран эритроцитов может иметь ключевое значение в развитии КИН.

При изучении влияния современных РКС с различными

физико-химическими свойствами было обнаружено, что влияние РКС на эритроциты зависит не только от их осмолярности, но и от вязкости и их способности непосредственно влиять на мембранные каналы, ответственные за транспорт Na⁺, K⁺ и Cl⁻. Следовательно, при нефропатии следует выбирать низкоосмолярный препарат, имеющий наибольшее отношение концентрации йода к вязкости.

Другой причиной КИН может быть непосредственное взаимодействие РКС с клетками почечных канальцев. Для низко- и изосмолярных РКС основным фактором в их действии на клетки почечных канальцев является не величина осмолярности их растворов, а характер их непосредственного взаимодействия с биомембранами (у димеров, во-первых, больше сама молекула, что увеличивает время контакта с клеточными мембранами, и, во-вторых, примерно в 2 раза больше гидроксильных групп, которые увеличивают возможность образования водородных связей с макромолекулами). Не случайно, что димеры сильнее связываются и с другими клетками организма, например, иммунной системы, вызывая в нес-

Название РКС	Объем вводимого креатинина (мг/дл)	Число больных	Исходный уровень	Процент больных с КИН	Ссылка РКС (мл)
Йогексол	162	65	1,5	26	2
Йогексол	350	85	1,5	22	34
Йопамидол	115	61	2,8	25	47
Йопамидол	120	98	1,4	12	25
Йоверсол	120	245	1,6	45	52
Йоксаглат	182	20	2,3	30	1
Йопромид	200	91	1,5	11	9
Йопромид	121	45	2,4	13	14
Йопромид	150	32	1,5-3,0	0	11
Йодиксанол	113	25	2,6	17	26

Сравнение частоты побочных реакций при коронарной ангиографии после введения неионных контрастных средств

Контрастное средство	Количество пациентов	Средний объем введенного контрастного средства (мл)	Количество пациентов с побочными реакциями
Йопромид (300 мг I/мл)	123	323	2 (1,6%)
Йодиксанол (320 мг I/мл)	93	280	2 (2,2%)
Йопаמידол (300 мг I/мл)	111	334	14 (12,4%)

Диагностическая эффективность при ангиокардиографии

Характер диагностической информации	Йопромид (370 мг I/мл)	Йодиксанол (320 мг I/мл)
Оптимальная	57	55
Субоптимальная	3	4
Отсутствие информации	0	0

колько раз чаще отсроченные побочные реакции, чем мономеры.

Клиническим подтверждением большей нефротоксичности йодиксанола по сравнению с низкоосмоляльными РКС стали недавние данные, представленные на североамериканском конгрессе радиологов докладчиком (P. Persson и соавт). С учетом поправок на возраст, пол, наличие сахарного диабета и предшествующие реакции почек на рентгеноконтрастные исследования на 52526 пациентах были получены результаты, согласно которым в госпиталях, где начали использовать неионный димер йодиксанол вместо низкоосмоляльных РКС (йогексол, йоксагат) при интервенционных вмешательствах частота развития почечной патологии увеличилась в 2 раза. Очень важно, что в данном случае о почечной патологии судили не по подъему уровня креатинина, который может увеличиваться и по другим причинам, а по клинически значимой нефропатии, следствием которой были повторная госпитализация и применение диализа. Вязкость йодиксанола в 2 раза больше и он в 2 раза чаще, чем низкоосмоляльные РКС с пониженной вязкостью вызывает развитие клинически значимой нефропатии.

Результаты ряда рандомизированных исследований развития КИН при использовании различных РКС представлены в таблице выше.

Подтверждением наличия способности у йодиксанола (причем его наименьшей концентрации 270 мг йода/мл, когда вязкость почти в 3 раза ниже, чем в концентрации 320 мг йода/мл) вызывать нефропатию служит также работа С. R Becker, M. F. Reiser, в которой анализировали его влияние на уровень креатинина в сыворотке 100 больных с (исходно – 1.5-6 мг/дл). После проведения у этих больных МСКТ ангиографии с йодиксанолом 270 (5 мл/сек) КИН (критерий: подъем уровня креатинина на 0.5 мг/дл или выше в течение 3-х дней) развилась у 9 человек. Пациенты были гидратированы и был исключен прием нефротоксических лекарственных средств и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. У 7 из них на 7-й день функция почек восстановилась, а 2-х – нет.

Безопасность и диагностическая эффективность

ангиографии во многом определяется правильным выбором рентгеноконтрастного средства (РКС) и принятием соответствующих мер профилактики и лечения возможных побочных реакций. Современные йодсодержащие РКС разделяют на ионные и неионные. Каждая из этих групп может быть разделена на мономерные и димерные препараты.

Идеальное контрастное средство должно сочетать высокую диагностическую эффективность и биологическую инертность. Выбранное РКС должно соответствовать высоким стандартам рентгеновских исследований и быть достаточно универсальными в отношении осмоляльности, вязкости и концентрации йода – 3 физико-химических свойств, которые связаны между собой и которые зависят от структуры и размера йодсодержащей молекулы. Показатели каждого из этих свойств могут заметно различаться между контрастными средствами.

В последнее десятилетие при разработке новых РКС усилия были сосредоточены на поиске оптимальных соотношений указанных свойств.

Вследствие их взаимозависимости, изменение одного свойства может привести к изменению другого, которое может быть в ряде случаев неблагоприятным.

Например, стремление снизить осмоляльность и создать изоосмолярный препарат привело к нежелательному увеличению его вязкости. Из существующих современных препаратов наилучшая сбалансированность трех физико-химических свойств присуща йопромиду. Благодаря специфической йодированной молекуле, входящей в состав йопромиды, удалось создать ряд лекарственных форм с различными концентрациями йода при сохранении внутренней сбалансированности низкой осмоляльности и низкой вязкости.

В крупномасштабном исследовании на большой популяции была показана хорошая переносимость йопромиды. У отдельных групп пациентов с особым риском, таких как у пациентов с почечной патологией или со склонностью к аллергическим реакциям, переносимость препарата также была хорошей.

Высокая контрастирующая способность йопромиды была подтверждена в двойном слепом исследовании с участием 161 пациента, в котором сравнивали йопромид, йопаמידол и йогексол при проведении коронарной артериографии и левой вентрикулографии. Частота побочных эффектов была низкой в равной степени и диагностическая эффективность была сходной для всех трех изученных препаратов. Осмоляльность йопромиды значительно ниже, чем у других мономерных неионных контрастных средств,

благодаря чему электролитный баланс изменяется в меньшей степени и уменьшается нагрузка на сердце. Кроме того, йопромид позволяет использовать высокую концентрацию йода – 370 мг/мл – рекомендуемую для ангиокардиографии, при низкой вязкости. В результате получается отличное качество контрастирования в сочетании с легкостью инъекции.

При проведении диагностической и интервенционной ангиокардиографии требуемые дозы контрастного средства обычно составляют 100 – 300 мл. Если клинические случаи требуют превышение общей дозы 300 – 350 мл у взрослых, необходимо вводить дополнительное количество жидкости и электролитов.

В литературе приведены сведения об использовании еще более высоких доз контрастного средства: при выполнении некоторых сложных интервенционных вмешательств в некоторых случаях требовалось 500-100 мл. При изучении влияния таких больших доз йопромид в концентрации 370 мг/мл, на функцию почек и центральной нервной системы у 110 пациентов (Bushman et al) не обнаружили различий в уровне креатинина в сыворотке за 48 час до и через 72 часа после проведения интервенционного вмешательства.

Rau и Matthey также не обнаружили заметного ухудшения функции почек после введения высоких доз йопромид.

Kribben опубликовал результаты исследования сравнения йодиксанола и йопромид, включавшего 100 пациентов в каждой группе. Средняя доза контрастного средства была 450 мл (в группе йопромид она находилась в пределах от 130 до 1050 мл). Содержание креатинина в сыворотке определяли до и через 2 дня после введения контрастного средства. Исходно оно было нормальным, а через 2 дня после введения большого объема контрастного средства с небольшим увеличением у некоторых пациентов концентрация креатинина в группе йодиксанола составила 1,12 0,18 мг/дл, а группе йопромид – 1,11 0,22 мг/дл. Клиренс креатинина увеличивался в среднем на 16 мл/мин/1,73 м² у обеих групп, свидетельствуя об отсутствии заметного влияния изоосмолярного и низкоосмолярного контрастных средств на нормальную функцию почек. У пациентов со слабой или средней почечной недостаточностью различий между йодиксанолом 320 и йопромидом 300 при их введении в дозе 150 мл не обнаружено.

Все йодсодержащие внутрисосудистые контрастные средства ингибируют систему коагуляции, но они отличаются между собой по величине эффекта. Антикоагулянтный эффект всех и неионных контрастных средств слишком слаб, чтобы можно было предсказать с уверенностью у какого препарата тромбогенность будет наименьшей. При наличии показаний во время проведения интервенционных вмешательств, особенно на сосудах небольшого диаметра с использованием контрастного средства, следует использовать стандартные антикоагулянты (например, гепарин) и антиагреганты тромбоцитов. Используя эффективные антикоагулянты и правильно обращаясь с

ангиографическим оборудованием, можно как минимум избежать возникновения тромботических осложнений. По данным последних исследований, касающихся системы гемостаза и частоты тромботических осложнений нет различий между низкоосмолярным ионным (йоксагат) и неионными контрастными средствами.

В отличие от ионных контрастных средств йопромид не связывает ионы кальция, имеет низкую осмоляльность и не имеет электрического заряда. Это означает, что он значительно слабее влияет на диастолическое давление в левом желудочке, сократимость миокарда, его насосную функцию и ЭКГ.

Как неионное контрастное средство йопромид имеет значительные преимущества по сравнению с ионными контрастными средствами, выражающиеся в минимальных изменениях частоты сокращений и сердца, артериальном давлении и параметров ЭКГ, что доказано при проведении ангио-кардиографии даже у детей.

Осмоляльность йопромид значительно ниже, чем у ионных контрастных средств и меньше, чем у большинства мономерных неионных контрастных средств, благодаря чему электролитный баланс изменяется в меньшей степени и уменьшается нагрузка на сердце.

Кроме того, йопромид позволяет использовать высокую концентрацию йода – 370 мг/мл – рекомендуемую для ангиокардиографии, при низкой вязкости. В результате получается отличное качество контрастирования в сочетании с легкостью инъекции.

Важно отметить, что между низкоосмолярными РКС также наблюдаются различия при оценке наблюдаемых побочных реакций. Так, йопромид по сравнению с йогексолом, йоксагатом или йоверсолом реже вызывает аллергоподобные реакции, чувство жара или боли при кардиоангиографии, церебральной или периферической ангиографии. Согласно результатам сравнительного рандомизированного клинического исследования при проведении контрастной компьютерной томографии йопромид-300 вызывал развитие умеренных побочных реакций у 2,5% больных, а йогексол-300 - у 15%, что указывает на лучшую переносимость йопромид.

Наилучшей переносимостью обладают неионные РКС с оптимальным сочетанием низкой вязкости, осмоляльности и высокой водорастворимости. Изоосмолярные РКС, несмотря на отсутствие осмотических эффектов, имеют более высокую вязкость и вследствие этого снижают капиллярный кровоток и вызывают гипоксию в почках, но этого не наблюдается для РКС с пониженной вязкостью. Их более высокий нефротоксический потенциал подтвержден клиническими наблюдениями, согласно которым в госпиталях, в которых начали использовать изоосмолярный йодиксанол вместо низкоосмолярных РКС при интервенционных вмешательствах на сердце частота развития клинически значимой почечной патологии (необходимость госпитализации, необходимость применения диализа и др.) увеличилась в 2 раза. Поэтому димерные изоосмолярные РКС с повышенной

вязкостью (йотролан, йодиксанол) имеют повышенный риск развития контраст-индуцируемой нефропатии по сравнению с низкосмолярными мономерными РКС (йопамидол, йопромид) с пониженной вязкостью. Кроме того, неионные димерные РКС, как минимум, в 2 раза чаще вызывают отсроченные кожные реакции, чем мономерные РКС. Поэтому именно низкоосмолярные неионные мономерные РКС с низкой вязкостью следует отнести к препаратам выбора при проведении кардиоангиографии, чрескожных коронарных интервенционных вмешательств и других методах исследования сосудистой системы.

Вопросы безопасности использования РКС очень важны для детской практики, так как у детей, особенно младшего возраста, уменьшена выделительная способность почек. При использовании йопромид (средняя доза болюсно вводимого йопромид 370 – 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 йопромид 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 преимуществах йопромид в аспекте снижения риска проведения искусственного контрастирования. Использование йопромид 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 йопромид 370. Заметного влияния йопромид 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 йопромид вызывать отсроченные побочные реакции. В другом исследовании 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 йопромид и в отношении щитовидной железы. J Dembinski и соавт. не выявили у детей через 4 – 45 дней после введения йопромид (0,3 - 1,0 мл/кг массы тела) гипертиреоза или гипертиреотропинемии. Следовательно,

йопромид имеет преимущество по сравнению с другими контрастными средствами в отношении влияния на функции щитовидной железы.

Основываясь на опыте применения йопромид в Республиканской детской клинической больнице у более, чем 6000 пациентов детского возраста (от 2 недель до 15 лет) и данных литературы можно утверждать, что контрастирование с помощью йопромид следует считать надежным, высокоэффективным и безопасным методом визуализации сердечно-сосудистой патологии, мальформаций, опухолей, пороков развития и других заболеваний. Кроме того, использование йопромид позволяет с успехом проводить рентгеноэндоваскулярные вмешательства, помогая решать многие клинические проблемы связанные с патологией внутренних органов. В детской практике использование йопромид дает важные преимущества, заключающиеся в наибольшей контрастирующей способности (благодаря высокой водорастворимости у йопромид среди неионных РКС, применяемых в России, имеется самая высокая концентрация йода – 370 мг/мл) в сочетании с удобством введения (благодаря низкой вязкости) и превосходной местной и общей толерантности, обусловленной пренебрежимо слабым взаимодействием молекулы йопромид с биологическими структурами.

С докладом: «Практика применения контрастных средств. Вопросы профилактики и лечения КИН» перед участниками конференции выступил доктор медицинских наук Ганс-Петер Ниендорф.

Как отметил докладчик, при опросе пациентов в отношении факторов риска выявляется лишь 1% с повышенным уровнем креатинина (Olsen et al). Вместе с тем о контраст-индуцируемой нефропатии (КИН) свидетельствует увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в течение 3 дней более, чем на 25%. Европейское общество урорадиологов (ESUR) рекомендует измерять уровень креатинина при:

- заболеваниях почек;
- хирургических вмешательствах на почках;
- протеинурии;
- сахарном диабете;
- гипертензии;
- подагре;
- приеме нефротоксичных лекарств.

При повышенном уровне креатинина, информация о нем должна быть сообщена не позднее, чем за 24 часа до исследования. В качестве мер профилактики рекомендуются: гидратация – как единственная общепризнанная профилактическая мера и подбор минимально необходимой дозы контрастного препарата. Кроме того, использование ацетилцистеина и бикарбоната, как антиоксидантов, может иметь профилактическое значение.