

# Рентгеноконтрастные средства в урологической практике

*С.Н. Щербинин, Е.В. Токарева, С.К. Яровой*

*НИИ урологии Минздравсоцразвития, Москва*

Создание рентгеноконтрастных средств (РКС) неразрывно связано с развитием рентгенологии. Уже практически сразу, после получения Вильгельмом Рентгеном в 1895 г. первых рентгенограмм, возникла идея контрастирования сосудистой системы для ее визуализации при проведении рентгенографии. И в 1896 г., с помощью эмульсии карбоната кальция и свинцовых шариков, у пациентов после их смерти были получены первые ангиограммы [1]. Однако, для создания химических соединений, позволяющих применять их прижизненно, прошло достаточное количество времени. И только в 1921 г. было получено первое рентгеноконтрастное средство для прижизненного использования – Умбренал (20%-й раствор йодистого лития). Высокая токсичность Умбренала способствовала поиску нового, менее токсического химического препарата. Спустя 7 лет, в 1928 г. было получено первое в мире йодсодержащее органическое рентгеноконтрастное вещество для внутрисосудистого введения – Уроселектан (монойодсодержащее соединение, иопакс). В 1932 г. синтезируется Уроселектан В (дийодсодержащее соединение, йодометамат) – прообраз современных рентгеноконтрастных средств, который до 50-х годов прошлого столетия оставался основным стандартным препаратом для рентгено-

контрастных исследований сосудов, мочевого пузыря, почек [1].

Для ангиоурографических РКС в 50-е годы начинается эра трийодбензоатов, было получено первое трийодсодержащее соединение – ацетризоат. В 1954 г. синтезировано производное ацетризоата – амидотризоат (диатризоат), основа препарата Урографин. Одновременно были найдены наиболее хорошо переносимые катионные компоненты (смесь натрия и меглутина), вошедшие в состав Урографина [2].

Применение того или иного катионного компонента способствовало производству других препаратов на основе амидотризоата, таких как Триомбраст, Тразограф, Гипак, Телебрикс и др. Однако, обладая хорошей переносимостью, отличной рентгеноконтрастностью, быстрым выделением из организма (за 30 мин. выделяется 15% от введенной дозы, а за 3 часа – более 50%) в неизменном виде, высокой степенью химической чистоты, Урографин остается одним из самых применяемых препаратов этой группы.

В 70-80-е годы прошлого столетия начинается эпоха неионных РКС. Одним из первых средств был Амипак (метризамид), не нашедший широкого применения из-за своей нестабильности. Дальнейшие исследования в области создания неионных РКС привели к созданию стабильного и хорошо переносимого препарата Омнипак (йгексола). В дальнейшем стали появляться другие мономерные неионные РКС (Ультравист, Оксилан, Ксене-

## Radiopaque contrast agents in urological practice

*S.N. Tcherbinin, E.V. Tokareva,  
S.K. Yarovy*

At present time usage of radiopaque contrast agents (RCA) is indispensable part of diagnostic search in urological and oncurological patients. During it's evolution RCA's physicochemical features and terms of production improved.

RCA for urographic and angiographic investigations must answer the requirements of optimal physicochemical features and biological characteristics: low plasma protein-binding, high filtration rate, good tolerance.

Visualization quality depends on the amount of injected RCA and the number of iodine atoms in the contrast agent molecule.

Due to visualization improving radiopaque contrast agents molecule must contain highest possible quantity of iodine atoms, that provides better x-rays fixation. Triiodinated RCA are most satisfying this requirements, however high content of iodine atoms in the molecule of contrast agent used can lead to different adverse reactions. Therefore, the ideal X-ray RCA are still not created.

On a modern stage of development radiopaque contrast agents are divided into ionic and nonionic contrast agents. Nonionic RCA in its turn are subdivided into monomers and dimers. Also RCA subdivide according to their osmolarity into high-osmolar, low-osmolar and iso-osmolar radiopaque contrast agents.

Introduction of low-osmolar nonionic radiopaque contrast agents made possible a decrease of amount and manifestation of adverse reactions, inherent to ionic RCA, into 3–5 times. Advantages of nonionic radiopaque contrast agents are well demonstrated particularly in debilitated patients, older patients and in patients with severe comorbidities – renal failure, diabetes mellitus, bronchial asthma, allergic conditions, also in a pediatric practice.

Таблица 1. Физико-химические свойства современных йодированных РКС

Международное название препарата	Торговое название	Химическая структура	Концентрация йода мг/мл	Вязкость при 37°C, мПа·с	Осмоляльность при 37°C, мОсмоль/кг H <sub>2</sub> O	Содержание йода/вязкость
Амидотризоат	Урографин	Ионный мономер	370	8,9	2100	41,57
			292	4,0	1500	73
Йопромид	Ультравист	Неионный мономер	370	10,0	770	37
			300	4,7	590	63,8
Йогексол	Омнипак	Неионный мономер	350	10,6	844	33,0
			300	6,1	720	49,1
Йоверсол	Оптирей	Неионный мономер	350	9,0		38,9
			300	5,5	661	54,5
Йобитридол	Ксенетикс	Неионный мономер	350	10,0		35,0
			300	6,0	695	50,0
Йоксаглат	Гексабрикс	Ионный димер	320	7,5	600	42,6
Йодиксанол	Визипак	Неионный димер	320	11,4	290	28,0
			270	6,3	290	42,9
Йотролан	Изовист	Неионный димер	300	8,1	320	37,0

тикс, Йопамиро, Оптирей) и димеры (Изовист и Визипак). Изовист не зарегистрирован в РФ и странах СНГ и не имеет практического применения в странах Европы.

На современном этапе развития РКС можно разделить на ионные (Триомбрас, Тразограф, Гипак, Урографин и др.) и неионные контрастные вещества (Омнипак, Ультравист, Оптирей и др. – мономеры, и Изовист и Визипак – димеры). Также РКС подразделяются на классы в зависимости от их осмолярности (высокоосмолярные контрастные соединения – ВОКС, низкоосмолярные контрастные соединения – НОКС и изоосмолярные контрастные соединения – ИОКС)

Препараты неионной группы РКС отличаются от ионной РКС лучшей переносимостью. Как показывают исследования на 300 000 больных, неионные РКС по сравнению с ионными РКС вызывают побочные реакции в 3-5 раз реже. Следует отметить, что эта разница выше у больных с повышенным риском развития побочных реакций (больные с аллергическими заболеваниями, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, патологией сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем) [3].

Различия между ионными и неионными РКС обусловлены их физико-химическими свойствами. В воде ионные РКС распадаются на электрически заряженные частицы; растворимость их достигается благодаря тому, что положительные и отрицательные ионы притягиваются отрицательными и положительными полюсами молекул воды.

Неионные РКС растворяются в воде за счет полярных гидроксильных

групп, которые несут частичный электрический заряд. Растворы неионных РКС не относятся ни к истинным электролитам, ни к неэлектролитам.

Ионные РКС имеют высокую осмолярность из-за того, что йодированные и отрицательно заряженные анионы присутствуют в них наряду с нейодированными положительно заряженными катионами. В связи с высокой осмолярностью, растворы РКС приводят к перераспределению жидкости из эритроцитов, эндотелиальных и других клеток в сосудистую систему. Это выражается болевыми ощущениями при ангиографии, расширением кровеносных сосудов с падением артериального давления и изменениями вязкости крови. В этом аспекте, чем ближе осмолярность контрастных веществ к осмолярности крови, тем более комфортно их введение.

ние.

Осмоляльность широко применяемых ионных РКС (Урографин – 2100-1500 мОсмоль/кг H<sub>2</sub>O) в 5 и более раз превышает осмоляльность плазмы крови (300 мОсмоль/кг H<sub>2</sub>O). В тоже время осмоляльность неионных мономерных РКС составляет 500-700 мОсмоль/кг H<sub>2</sub>O и неионных димеров и 290-320 мОсмоль/кг H<sub>2</sub>O, что соответствует осмоляльности крови (таблица 1).

Однако уменьшение осмоляльности неионных РКС приводит к увеличению их вязкости, что дает преимущества при необходимости использования «компактного» болюса, т.к. он меньше размывается кровью.

Анализируя имеющиеся данные о факторах, определяющих токсичность РКС (таблица 2), следует отметить, что основными из них яв-

Таблица 2. Факторы, определяющие развитие побочных эффектов РКС

Эффект	Фактор
Вазодилатация	Осмотичность, хемотоксичность
Увеличение проницаемости капилляров	Осмотичность, хемотоксичность, вязкость
Изменение формы эритроцитов	Осмотичность, хемотоксичность
Гиповолемия	Осмотичность
Гипокальциемия	Наличие в лекарственной форме хелатов кальция
Стимуляция рецепторов сердца	Осмотичность, повышенная концентрация ионов натрия
Увеличение объема сердца	Быстрое введение больших объемов препарата
Дилатация сосудов почек (транзиторная)	Осмотичность
Сужение сосудов почек (длительное)	Осмотичность
Увеличение проницаемости гломерулярной мембраны	Осмотичность
Поражение канальцев почек	Хемотоксичность
Увеличение гидростатического давления в канальцах почек	Изоосмотичность и высокая вязкость
Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера	Осмотичность, хемотоксичность, вязкость
Стимуляция каротидных хеморецепторов	Осмотичность, хемотоксичность
Ингибирование ферментов	Хемотоксичность

ляются осмотичность, вязкость и хемотоксичность.

Анализ физико-химических свойств димерных и мономерных неионных РКС показывает, что в настоящее время не создан идеальный рентгеноконтрастный препарат на основе триодированного ароматического кольца.

Так же в работе M.Carraro и соавторов [4] было проведено сравнение димерного неионного препарата йодиксанола и мономерного неионного препарата йопромида, в отношении их безопасности, и контрастирующей способности у больных с почечной недостаточностью при проведении внутривенной урографии. Отмечено, что в целом у исследуемых групп больных, между указанными РКС нет статистически значимых различий в изменении активности аланинаминопептидазы и N-ацетил-β-глюкозаминидазы в моче, секреции с мочой α-1-микроглобулина и альбумина, а так же уровне креатинина в сыворотке, т.е. в их нефротропном действии. В работе Kribben F. и соавторов [3] отмечено, что оба препарата в равной степени вызывают небольшое (около 20%) увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Существуют работы, в которых авторы отмечают большую способность димерных РКС увеличивать рентгеновскую плотность чашечно-лоханочной системы по сравнению с мономерными РКС [6, 7]. Теоретически это обусловлено меньшим диуретическим эффектом изоосмолярных димерных РКС, и в связи с этим большей способностью контрастироваться в моче.

Также в литературе отмечается фармакологическая инертность неионных препаратов по сравнению с ионными средствами в отношении их способности высвобождать систему комплемента, связываться с альбуминами, изменять реологические свойства крови.

РКС способны вызывать отсроченные побочные реакции, которые развиваются через 1 час – 2-3 дня от момента введения рентгеноконтрастного вещества во внутрисосудистое русло [8-12]. Согласно рандомизированным исследованиям отсроченные побочные реакции вызываются ионными РКС в 2,9-5,0%, а неионными РКС

2,2-18,9% случаев. При этом реакции немедленного типа вызываются ионными РКС в 4,17-12,66%, а неионными РКС – в 0,69-7% случаев [13].

В Японии было проведено сравнительное исследование по выявлению поздних побочных реакций, возникающих после применения ионных и неионных мономерных и димерных РКС. При этом в ряде случаев димерные РКС вызывали эти реакции даже чаще, чем мономерные неионные РКС, но они носят проходящий характер и классифицируются как не тяжелые [14]. Согласно данным Renz H. [10] отсроченные побочные реакции, вызываемые РКС, имеют иммунологическую природу и представляют собой либо псевдоаллергическую природу (реакции гиперчувствительности 1-го типа; она возникает через 4-8 час. после введения контрастного препарата и обусловлена выходом эозинофилов и лимфоцитов из сосудов в места аллергической реакции), либо реакции гиперчувствительности 3-го типа (эти реакции имеют место через 6-12 час. от момента введения и происходят в результате активации системы комплемента, нейтрофилов и макрофагов). Как утверждают авторы, при анализе полученных данных по развитию отсроченных побочных реакций не было найдено никакой корреляции с развитием реакции немедленного типа, аллергиями и предыдущими побочными реакциями на РКС.

Результаты исследований при применении неионных РКС, при проведении компьютерной томографии, говорят о том, что замедленные побочные реакции возникают в 12,4% случаев и не зависят от типа РКС [13, 15-17]. Здесь также стоит отметить, что истинная аллергия, то есть гиперчувствительность немедленного типа, является реакцией строго дозозависимой, потому в большинстве случаев непредсказуемой и непредотвратимой. Из этой особенности следует тот факт, что пробное введение небольшой дозы рентгеноконтрастного средства не может сократить частоту истинных аллергических реакций.

Что касается псевдоаллергических реакций, которые априори дозозависимы, то существует методика, позво-

ляющая значительно уменьшить количество вводимого рентгеноконтрастного средства и тем самым сократить количество и выраженность реакций этого типа. Речь идет о цифровой технологии. Цифровая рентгенологическая аппаратура позволяет получать высококачественные изображения при концентрации контрастного вещества всего около 2%, в то время как обычный рентгеновский аппарат требует концентрации контрастного вещества порядка 20%. К сожалению, широкому распространению такой техники препятствует ее высокая стоимость. На сегодняшний день цифровую рентгенологическую аппаратуру реально имеют лишь крупные клиники, специализирующиеся на высокотехнологичной помощи, в том числе и на рентгенохирургии.

В последние годы в мировой литературе большое внимание уделяется контраст-индуцированной нефропатии (КИН)[18-20].

Согласно консенсусу, достигнутому Европейской Ассоциацией урогенитальной радиологии в 1999 году, нефропатия, вызванная рентгеноконтрастными средствами, есть острое нарушение почечных функций, возникающее в течение 48-72 часов после внутрисосудистого введения контрастного средства и требующее временного или продолжительного применения диализа. Минимально значимое повышение уровня креатинина составляет 44 мкмоль/сут. или 25% от предшествующего уровня. При этом особо оговаривается отсутствие «альтернативных причин» для роста уровня креатинина [9, 21].

Таким образом для подтверждения факта КИН необходимы как минимум 2 измерения креатинина: до введения РКС и до гидратации пациента, и второй раз на 2 или 3-й день после его введения.

Известно, что осмолярность является важным фактором в развитии нефропатии у групп высокого риска. По классификации Европейского общества урогенитальной радиологии (ему Европейским обществом радиологии было поручено разработать рекомендации по безопасному использованию контрастных

средств) к группе больных высокого риска по развитию КИН относятся следующие категории пациентов [22, 23]:

- исходное нарушение функции почек;
- диабетическая нефропатия;
- обезвоживание организма;
- хроническая сердечная недостаточность;
- прием нефротоксичных лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные средства;
- возраст старше 70 лет;
- большие объемы контрастных средств.

В последнее время появилось большое количество статей, направленных на изучение проблемы нефропатии. В ряде исследований были показаны преимущества использования изоосмолярных димеров у пациентов высокого риска. Одно из первых исследований NephRIC [24], опубликованное в 2003 году, интересно тем, что в нем принимали участие только больные из группы риска:

- с сахарным диабетом;
- с нарушенной функцией почек.

Всем больным проводилось ангиография. Была доказана более высокая безопасность Визипака (йодиксанола) по сравнению с низкоосмолярным РКС (йогексомом) у больных группы риска.

В 2006 г. было опубликовано проспективное, рандомизированное двойное слепое исследование RECOVER, в котором приняли участие 300 пациентов. Всем выполнялась коронароангиография с чрескожным коронарным вмешательством или без, клиренс креатинина был  $\leq 60$  мл/мин.

Развитие контраст-индуцированной нефропатии было значительно ниже в группе неионного димера йодиксанола, чем в группе ионного димера йоксаглата (7,9% vs 17,0%,  $p = 0,021$ ). Результаты измерения уровня креатинина оценивались на второй день после введения КС.

В ряде работ было показано, что пациенты, имеющие РКС-нефропатию после проведения чрескожных инвазивных процедур на коронарных артериях, имеют высокий риск внутрибольничной смерти [26, 27]. Поэтому нельзя расценивать КИН как легко проходящее осложнение.

По рекомендациям ESUR нужно гидратировать пациентов за 4-6 часов до введения РКС из расчета 100 мл в час и в течение суток после его введения. Необходимо также отменить нефротоксичные препараты, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты.

В НИИ урологии с сентября 2000 г. по март 2010 г. года случаев острой почечной недостаточности, вызванной контрастными средствами, не наблюдалось.

Из вышеизложенного следует:

1. Неионные рентгеноконтрастные средства обладают достоверно меньшим процентом побочных реакций при внутривенном введении, чем ионные РКС.

2. При выполнении рентгенологического исследования с индивидуальным выбором РКС и его дозы, а также гидратации пациента – развитие острой нефропатии крайне маловероятно.

3. По возможности ионные РКС следует применять только для не внутривенного контрастирования (фистулография, антеградная пиелуроцистография, ретроградная уроцистография и т.д.)

**Ключевые слова:** визуализация в урологии, рентгеноконтрастные средства, осложнения, контраст-индуцированная нефропатия.

**Keywords:** visualization in urology, radiopaque contrast agents, complications, contrast-induced nephropathy.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grainger R.G. // *Advancer in X-ray contrast*. // Radiology. 1995. Vol. 3. P. 26-33.
2. Dawson W., Claus W. *Contrast media in practice*. Berlin: Springer-Verlag. 1993. 246 p.
3. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media / Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T., Takashima T., Seez P., Matsuura K. // Radiology. 1990. Vol. 175. P. 621-628.
4. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial / Carraro M., Malalan F., Antonione R., Stacul F., Cova M., Petz S., Assante M., Grynne B., Haider T., Palma L.D., Faccini L. // *Eur. Radiol.* 1998. Vol. 8. P. 144-147.
5. Kribben A., Baumgart D., Haude M. et al. Nephrotoxicity of high volumes of monomeric and dimeric contrast media in patients with normal renal function // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Suppl 6. P. 127 A.
6. Renal CT after intravenous injection of nonionic dimeric or nonionic monomeric contrast media in healthy volunteers / Rasmussen F., Lindequist S., Nielsen S.M., Bjartveit K. // *Acta Radiol.* 1997. Vol. 38. P. 61-67.
7. Comparison between the efficacy of dimeric and monomeric non-ionic contrast media (iodixanol vs iopromide) in urography in patients with mild to moderate renal insufficiency / Stacul F., Cova M., Assante M., Hougens Grynne B., Haider T. // *Br. J. Radiol.* 1998. Vol. 71. P. 918-922.
8. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry // Bettmann M.A., Heeren T., Greenfield A., Goudey C. // Radiology. 1997. Vol. 203. P. 611-620.
9. Dawson P. Contrast agents in magnetic resonance imaging // *Eur. Radiol.* 1996. Vol. 23. P. 172-177.
10. Renz H. Immunopathological mechanisms of delayed allergy-like reactions to contrast media: a theoretical overview // *Eur. Radiol.* 1996. Vol. 6. P. 3-4.
11. Pugh N.D. Haemodynamic and rheological effects of contrast media: the role of viscosity and osmolality // *Eur. Radiol.* 1996. Vol. 6. P. 13-15.
12. Yasuda R., Munechika H. Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media // *Invest. Radiol.* 1998. Vol. 33. P. 1-5.
13. Takahashi M. Radiology in Japan // *Eur. Radiol.* 1996. Vol. 6. P. 104.
14. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media // Radiology. 1992. Vol. 183. P. 737-740.
15. Лекарственные средства, применяемые в урологии. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ФАРМЕДИНФО. 2002. 246 с.
16. Руководство по урологии. Под ред. Н.А. Лопаткина. М. Медицина. 1998. Т. 1. С. 180-228.
17. Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина Н.А. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 83.
18. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material implications for studies of contrast nephrotoxicity / Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008. Vol. 191. P. 376-382.
19. Persson P., Liss P., Hansell P. Evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in coronary angiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 1668-1669.
20. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography / Interventions with Laboratory Outcomes in renal Insufficiency (VALOR) Trial / Rudnick M.R., Davidson C., Laskey W., Stafford J.L., Sherwin P.F.; VALOR Trial Investigators // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156. P. 776-782.
21. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия // Радиология-практика. 2007. № 6. С. 42-53.
22. Gleeson T.G., Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004. Vol. 183, № 6. P. 1673-1689.
23. Thomsen H., Morcos S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines // *Br. J. Radiol.* 2003. Vol. 76. P. 513-518.
24. Nicholson T., Downes M. Contrast nephrotoxicity and iso-osmolar contrast agents: implications of NephRIC // *Clin Radiol.* 2003. Vol. 58. № 9. P. 659-660.
25. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial / Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K., Park J.S., Kang H.J., Cho Y.S., Chung W.Y., Joo G.W., Chae I.H., Choi D.J., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B., Kim H.S. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 5. P. 924-930.
26. Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 1489-1494.
27. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media / McCullough P.A., Bertrand M.E., Brinker J.A., Stacul F. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 4. P. 692-699.