

Побочные реакции высокоосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике

Батищева Г. А., Жданова О. А., Перова Н. Н., Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю., Ряскин К. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Неблагоприятные побочные реакции (НПР) на введение рентгеноконтрастных средств (РКС) наблюдаются у 10–20 % пациентов. На индивидуальную переносимость препаратов влияют свойства РКС (ионность, осмолярность). *Цель исследования* — оценка НПР, возникших у пациентов при выполнении диагностических исследований с применением высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС. *Методы.* Выполнен анализ 52 извещений о нежелательной реакции на РКС, зарегистрированных в медицинских учреждениях Воронежской области в 2014–2021 гг. Группа 1 включала 21 пациента с НПР на высокоосмолярные РКС (натрия амидотризоат, йокситаламовая кислота), 2-я группа — 31 пациента с НПР на низкоосмолярные препараты (йогексол, йопромид, йопамидол, йоверсол). *Результаты.* Возраст пациентов 6–82 года, медиана 48,5 года, детей — 8 человек (15,4%), женщин — 31 пациент (59,6%), серьезных реакций — 28 (53,8%). С 2017 г. наблюдается рост количества НПР с сохранением частоты встречаемости серьезных реакций, в 2020–2021 гг. преимущественно регистрировались НПР на низкоосмолярные препараты. Жизнеугрожающие состояния (анафилактический шок, артериальная гипотония, нарушение сердечного ритма) наблюдались в группе 2 в 70,2 % случаев, в группе 1 — в 28,6 % ($p=0,007$). У 1 пациента с исходным нарушением функции почек и коморбидной патологией отмечено развитие нефротоксичности на приём йогексола. Фармакологическая коррекция проводилась в 92,3 % случаев. У 57,7 % пациентов НПР закончились выздоровлением, в остальных случаях — улучшение состояния. *Заключение.* Побочные эффекты высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС протекали преимущественно в виде гиперергических реакций немедленного типа и были обратимыми. Высокая частота серьезных реакций на приём низкоосмолярных РКС при увеличении частоты их использования требует более тщательного отбора пациентов для проведения рентгеноконтрастного исследования.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные препараты; побочные реакции; аллергические реакции

Для цитирования:

Батищева Г. А., Жданова О. А., Перова Н. Н., Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю., Ряскин К. А. Побочные реакции высокоосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):60–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-60-72>

Поступила: 01 ноября 2022 г. **Принята:** 18 ноября 2022 г. **Опубликована:** 20 декабря 2022 г.

Adverse reactions of high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media in clinical practice

Batischeva GA, Zhdanova OA, Perova NN, Kotelnikova TE, Goncharova NY, Ryaskin KA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N. N. Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia

Abstract. *Introduction.* Adverse drug reactions (ADR) to administration of radiographic contrast media (RCM) are observed in 10–20 % of patients. Individual tolerability of drugs is affected by RCM properties (ionicity, osmolarity). *Aim.* Evaluation of ADR in patients during diagnostic studies using high- and low-osmolar RCM. *Methods.* Analysis of 52 reports of adverse reactions to RCM registered in medical organizations of Voronezh region in 2014–2021 was performed. Group 1 included 21 patients with ADR to high-osmolar RCM (sodium amidotrizoate, yoxitalamic acid), group 2–31 patients with ADR to low-osmolar drugs (yogexol, yopromide, yopamidol, yoversol). *Results.* Age of patients is 6–82 years, median 48.5 years, children — 8 persons (15.4%), women — 31 patients (59.6%), serious reactions — 28 (53.8%). Since 2017 there has been an increase in the number of ADRs with constant frequency of serious reactions. In 2020–2021 ADRs to low-osmolar drugs were mainly registered. Life-threatening conditions (anaphylactic shock, arterial hypotension, arrhythmia) were observed in 70.2 % of group 2, in 28.6 % of group 1 ($p=0.007$). One patient with initial renal dysfunction and comorbid pathology was reported to develop nephrotoxicity to yogexol. Pharmacological correction was performed in 92.3 % of cases. In 57.7 % of the patients ADR ended in recovery, in the other cases — state improvement. *Conclusion.* Side effects of high-osmolar and low-osmolar RCM mainly had form of hyperergic reactions of immediate type and were reversible. High frequency of serious reactions to low-osmolar RCM against an increase in their use requires a more careful selection of patients for X-ray contrast studies.

Keywords: radiographic contrast medicines; adverse drug reactions; allergic reactions

For citations:

Batischeva GA, Zhdanova OA, Perova NN, Kotelnikova TE, Goncharova NY, Ryaskin KA. Adverse reactions of high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media in clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):60–72. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-60-72>

Received: November 01, 2022. **Accepted:** November 18, 2022. **Published:** December 20, 2022

Введение / Introduction

В медицинской практике широко используются методы контрастирования при выполнении рентгенологических исследований и компьютерной томографии [1]. Радиографические контрастные вещества представляют собой группу препаратов, используемых для улучшения видимости внутренних органов и структур, однако неблагоприятные побочные реакции (НПР) на приём рентгеноконтрастных средств (РКС) наблюдаются у 10–20 % пациентов [2], что создаёт значительную проблему их клинического применения.

Применяемые в настоящее время РКС делятся на две группы: рентгенонегативные, пропускающие рентгеновские лучи, и рентгенопозитивные, задерживающие рентгеновские лучи. Особенностью химической структуры рентгенопозитивных средств является их более высокая плотность, превышающая плотность мягких тканей внутренних органов. Данное свойство РКС обусловлено входящими в их состав атомами йода. Если плотность мягких тканей человека близка к плотности воды (0,92–1,06 г/см³), то препараты, содержащие йод, имеют плотность, значительно превышающую плотность воды — 4,97 г/см³ [3].

Контрастные вещества на основе йода классифицируются как ионные/неионные, мономерные/димерные. Свойство ионных соединений — это способность диссоциации в водных растворах, что создаёт гиперосмолярный эффект. Неионные РКС не диссоциируют на ионы, атомы йода защищены гидроксильными группами, что уменьшает их хемотоксичность. Использование димерных препаратов обеспечивает более высокое содержание йода. В одной молекуле препарата может быть 6 атомов йода вместо трёх, что уменьшает объём вводимого препарата и позволяет снизить осмолярность раствора. В единице объёма раствора препарата йоверсола содержится 5,8 мг/мл йода, натрия амидотризоата — 8,4 мг/мл, йогексола — 10,4 мг/мл, йодиксанола — 11,8 мг/мл [4].

В настоящее время выделяют три генерации рентгеноконтрастных препаратов:

- I. Ионные высокоосмолярные РКС (осмолярность >2000 мОсм/кг H₂O):
 - мономерные (натрия амидотризоат, йодамид),
 - димерные (йоксгалат).
- II. Неионные низкоосмолярные РКС (осмолярность 600–1000 мОсм/кг H₂O):
 - мономерные (йопромид, йогексол, йопамидол, йоверсол, йомепрол).
- III. Изоосмолярные РКС (осмолярность 290 мОсм/кг):
 - димерные (йодиксанол).

Внутривенное введение высокоосмолярных РКС вызывает перемещение в сосудистое русло тканевой жидкости, влияние на сосудистую стенку, изменение гематокрита. Натрия амидотризоат имеет осмолярность 1,940 мОсм/кг, что в 5 раз выше осмолярности плазмы (270–280 мОсм/кг).

Более низкие значения осмолярности характерны для препаратов йогексола (844 мОсм/кг), йоверсола (702 мОсм/кг), йоксогловой кислоты (600 мОсм/кг). К изоосмолярным препаратам относится йодиксанол, который имеет осмолярность раствора (290 мОсм/кг), близкую к осмолярности плазмы [4].

Свойства РКС (ионность, осмолярность) влияют на индивидуальную переносимость препаратов. Возникающие на приём РКС побочные эффекты делятся на три группы:

- токсические (нефротоксичность, нарушение функции щитовидной железы),
- атопические реакции (анафилактический шок, крапивница, отёк Квинке, бронхоспазм),
- местные (флебит, некроз мягких тканей в месте инъекции).

Доза лекарственного препарата, используемого в типичной радиологической процедуре, содержит около 13 500 мкг свободного йодида и от 15 до 60 г связанного йода, который может высвободиться в виде свободного йодида в организме [5–7]. Это создаёт острую йодную нагрузку от 90 до нескольких сотен тысяч раз выше рекомендуемой суточной дозы йодида (150 мкг) [8]. Существует возможность в условиях длительного хранения и воздействия света фотолитической деградации контрастных веществ и, следовательно, увеличения концентрации свободного йода в растворе [9].

Воздействие йодированного контрастного вещества связано с развитием контраст-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Это обусловлено влиянием свободных, биологически активных йодид-ионов, присутствующих в препарате.

Нормальным ответом организма на йодную нагрузку является эффект Вольфа — Чайкова, который представляет собой быстрое ингибирование синтеза и выделения гормонов щитовидной железы [10]. Через несколько дней после воздействия высоких уровней йода наблюдается снижение уровня йодида натрия, который переносит йод в щитовидную железу, и возобновление нормального синтеза гормонов щитовидной железы [11].

Отсутствие эффекта Вольфа — Чайкова приводит к гипертиреозу, вызванному йодом, а неспособность

организма избежать острого проявления эффекта Вольфа — Чайкова, наоборот, может привести к гипотиреозу, вызванному йодом [12–14].

В клинической практике йодированный контраст-индуцированный тиреотоксикоз встречается относительно редко. Пациенты с болезнью Грейвса и мультинодулярным зобом подвергаются повышенному риску при введении РКС. Пациенты с тиреотоксикозом должны получать йодсодержащие контрастные вещества только при тщательном мониторинге, поскольку у них может развиваться тиреотоксический криз [15].

Особый риск развития гипотиреоза, вызванного йодом, имеют пациенты, страдающие тиреоидитом Хашимото либо другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также лица с частичной тиреоидэктомией. В исследованиях установлено, что йодсодержащие контрастные вещества для коронарной ангиографии или компьютерной томографии вводятся в диапазоне доз йода от 300 до 1221 мг, что ведёт к субклиническому гипотиреозу даже у пациентов с эутиреозом [16].

Существенной проблемой клинического применения РКС является их нефротоксичность с риском возникновения контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Когда препараты вводят внутривенно или внутриаартериально, они проходят из сосудистого компартмента через капилляры во внеклеточное пространство, почти полностью удаляются клубочковой фильтрацией, концентрируясь в канальцевом просвете путём реабсорбции канальцами воды, визуализируя мочевые пути.

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (ОПП) является ятрогенным заболеванием. При проведении коронароангиографии контрастная нефропатия регистрируется с частотой от 2 до 25 %, у пациентов, имеющих факторы риска, достигает 50 % [17]. Данное осложнение достаточно часто регистрируется и в амбулаторных условиях, среди пациентов, не имеющих факторов риска, до 4 % случаев [18].

Использование контрастных веществ может привести к дисфункции почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом [4]. Авторами было заявлено, что КИН не распространена среди пациентов с нормальной почечной функцией; скорее это состояние развивается у пациентов с почечной недостаточностью и, возможно, усугубляется, когда нарушение вызвано диабетической нефропатией [19]. Для пациентов риск развития КИН, особенно при сохранении функции почек (клиренс креатинина >45 мл/мин на $1,73$ м²), представляется крайне низким — до 2 % [20].

В исследованиях показано влияние РКС на показатели коагуляции с тенденцией к гипокоагуляции, изменение водно-электролитного баланса со снижением экскреции натрия, лабильность показателей АД, рост уровня эндотелина [21].

Факторы, влияющие на переносимость РКС, включают не только свойства препарата (осмолярность,

ионность, мономерность, объём вводимого раствора, скорость введения), но и особенности пациента (возраст, состояние функции почек, коморбидность). Индивидуальная чувствительность к РКС определяет появление атопических реакций, обусловленных ответом организма пациента на введение препарата. Побочные эффекты варьируют от состояний, вызывающих лёгкое беспокойство, до угрожающих жизни чрезвычайных ситуаций [22].

По данным экспертов, реакции лёгкой гиперчувствительности (частота <3 %) состоят из кожной сыпи непосредственно в момент проведения вмешательства, приливов, ринореи, тошноты, рвоты, потоотделения, кашля и головокружения.

Реакции от умеренной до тяжёлой степени (частота $<0,04$ %) включают постоянную рвоту, диффузную крапивницу, ангионевротический отёк, головную боль, отёк лица, отёк гортани, бронхоспазм, одышку, сердцебиение, тахикардию или брадикардию, угрожающие жизни кардиоаритмии (например, желудочковая тахикардия), сердечную недостаточность, отёк лёгких, судороги, обмороки, спазмы в животе. Смертность составляет менее одного случая на 100 000 пациентов [15].

Реакции гиперчувствительности к контрастным веществам включают анафилаксию, опосредованную IgE, активацией тучных клеток, высвобождением гистамина, кинина и комплемента, ингибированием ферментов, агрегацией тромбоцитов [15].

Замедленные реакции на РКС, как правило, кожные (частота варьирует от 1 % до 23 %), включают сыпь, покраснение и отёк кожи, иногда связаны с тошнотой, рвотой и головокружением, начинаются через 1 час или позднее (обычно через 6–12 часов) после введения контрастного вещества.

Патофизиология замедленных кожных реакций является предметом обсуждения, но, вероятно, связана с опосредованной Т-клетками отсроченной гиперчувствительностью [23, 24]. Замедленные реакции могут быть от умеренных до тяжёлых, часто не доводятся до сведения радиолога и приписываются другим причинам [23]. Поскольку пациенты, как правило, покидают отделение радиологии в течение получаса после введения контрастного вещества, эти реакции редко наблюдаются врачом, контролирующим введение контрастного вещества. Неблагоприятные отсроченные кожные явления отмечены значительно чаще ($p < 0,05$) на приём димерных неионных РКС (16,4 %), чем на мономерные неионные контрастные препараты (9,7 %) [15].

Наблюдаемые в клинических условиях кожные реакции на введение РКС различаются по размеру и форме, обычно сопровождаются кожным зудом. По большей части реакции купируются самостоятельно, либо симптомы устраняются с помощью кортикостероидных кремов. Предварительная подготовка пациентов с введением кортикостероидов и антигистаминных препаратов снижает вероятность клинических проявлений аллергических реакций [23].

Безопасность лучевых исследований с контрастированием остаётся важной задачей клинического применения РКС [25]. Необходим анализ выявленных НПП на введение РКС в зависимости от структуры и свойств препаратов.

Цель исследования / Aim of study

Сравнительная оценка неблагоприятных побочных реакций, возникших у пациентов при выполнении диагностических исследований с применением высокоосмолярных и низкоосмолярных рентгеноконтрастных средств.

Материалы и методы / Materials and methods

Ретроспективный анализ возникновения НПП на введение рентгеноконтрастных препаратов в клинической практике с использованием формы «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» Приложения № 1 к приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2017 № 46039), которая включает целый ряд показателей, оценивающих состояние пациента, наличие/отсутствие аллергических реакций, дозу РКС, другие лекарственные препараты, принимаемые пациентом в течение последних 3 месяцев.

В исследование включено 52 пациента, которым проводилось диагностическое исследование с применением РКС в период с 2014 по 2021 г. в медицинских учреждениях города Воронежа и Воронежской области.

Степень достоверности причинно-следственной связи «РКС-вещество — НПП» определялась с помощью алгоритма Наранжо, который представляет собой опросник, состоящий из 10 вопросов, требующих ответа «да/нет/неизвестно». Ответы оценивались в баллах от -1 до +2 и суммировались, полученный результат соотносился с категориями степеней достоверности

взаимосвязи «лекарственный препарат — НПП»: «определённая» — 9 и более баллов (что встречается крайне редко), «вероятная» — 5–8 баллов, «возможная» — 1–4 балла, «сомнительная» — 0 и менее баллов [26].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel (2010). Качественные и порядковые данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки статистической значимости различий использовались хи-квадрат (с поправкой Йейтса в случаях малого объёма выборок) и точный критерий Фишера. Различия оценивались как достоверные при значении $p < 0,05$.

Результаты / Results

В исследование включено 52 извещения о НПП от пациентов в возрасте от 6 до 82 лет, направленные в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств в течение 2014–2021 гг. Средний возраст пациентов — медиана 48,5 года (25 и 75 перцентили — 21,8 и 65 лет). Детей — 8 человек (15,4%), взрослых — 44 пациента (84,6%). Женщин — 31 (59,6%), мужчин — 21 (40,4%), $\chi^2=0,971$, $p=0,325$.

Согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) [27] все лекарственные препараты, которые назначались пациентам, входили в группу рентгеноконтрастных веществ, включая йодсодержащие высокоосмолярные рентгеноконтрастные вещества (V08AA) и йодсодержащие низкоосмолярные вещества (V08AB) (табл. 1).

С учётом вводимых РКС сформированы две группы наблюдения: 1-я группа ($n=21$) — пациенты с НПП на введение высокоосмолярных препаратов, 2-я группа ($n=31$) — пациенты с НПП на низкоосмолярные препараты. Распределение пациентов двух групп по половому признаку и возрасту, условиям введения РКС достоверно не различалось (табл. 2).

Все препараты вводились внутривенно согласно инструкциям по медицинскому применению — 18 пациентам (34,6%) в амбулаторно-поликлинических условиях, 34 пациентам (65,4%) — в стационаре.

Рентгеноконтрастные препараты, применявшиеся в исследовании

Таблица 1

Table 1

Radiographic contrast media used in the study

Рентгеноконтрастные высокоосмолярные вещества (V08AA)			Рентгеноконтрастные низкоосмолярные вещества (V08AB)		
Код АТХ	МНН	ТН	Код АТХ	МНН	ТН
V08AA01	Натрия амидотризоат	Тразограф	V08AB02	Йогексол	Омнипак
		Урографин			Юнигексол
		Новатризоат			Йопамидол
V08AA05	Йокситаламовая кислота	Телебрикс	V08AB04	Йопамидол	Йопамидол
			V08AB05	Йопромид	Ультравист
			V08AB07	Йоверсол	Оптирей

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов, получавших рентгеноконтрастные препараты

Table 2

Comparative characteristics of patients receiving radiographic contrast media

Показатели	Группа 1 (приём высокоосмолярных РКС), абс. (%)	Группа 2 (приём низкоосмолярных РКС), абс. (%)	p
Всего человек	21	31	
Пол, муж., жен.	8 (38,1) 13 (61,9)	13 (41,9) 18 (58,1)	0,782
Возраст >18 лет 18–64 года >65 лет	3 (14,3) 12 (57,1) 6 (28,6)	6 (19,4) 19 (61,2) 6 (19,4)	0,711
Приём РКС: в стационаре, в амбулаторных условиях	18 (85,7) 3 (14,3)	16 (51,6) 15 (48,4)	0,017

В 98,1 % случаев степень достоверности причинно-следственной связи «РКС — вещество — НПР» оценивалась как «вероятная» (6–7 баллов по алгоритму Наранжо) и лишь у одного пациента (1,9%) как «возможная» (4 балла по алгоритму Наранжо, максимальное значение для данной категории).

Количество серьезных и несерьезных НПР по годам наблюдения представлено в табл. 3. Всего за период 2014–2021 гг. серьезных реакций выявлено — 28 (53,8%), несерьезных — 24 (46,2%).

Таблица 3

Частота регистрации НПР в 2014–2021 гг.

Table 3

The frequency of adverse drug reactions reported in 2014–2021

Год	НПР		В т.ч. серьезные	
	Абс.	%	Абс.	%*
2014	2	3,8	0	0
2015	5	9,6	4	80,0
2016	2	3,8	1	50,0
2017	7	13,6	2	28,6
2018	9	17,3	4	44,4
2019	9	17,3	5	55,6
2020	4	7,7	3	75,0
2021	14	26,9	9	64,3
Всего	52	100	28	53,8

Примечание: * — указан % от всех НПР в данном году.

Note: * — specified % of all ADR in the current year.

В 2014–2016 годах НПР регистрировались реже — всего 9 реакций, среди них 5 серьезных (55,6%) (рис. 1).

С 2017 по 2019 год частота регистрации НПР увеличилась, но встречаемость серьезных НПР не изменилась и составила — 11 реакций из 25 (44,0%), $p=0,703$. В 2020 году отмечалось уменьшение числа зарегистрированных случаев НПР, но в 2021 году их количество значительно увеличилось и превысило предыдущие периоды наблюдения.

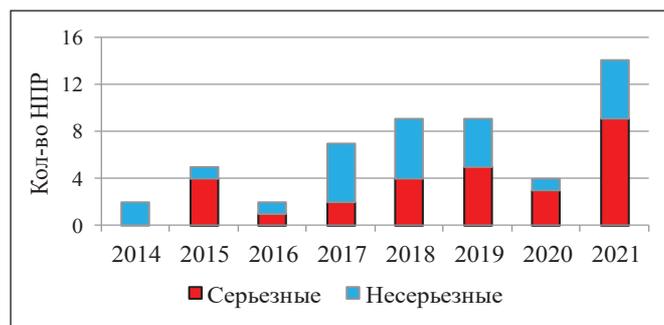


Рис. 1. Количество НПР на рентгеноконтрастные препараты в 2014–2021 гг.

Fig. 1. The number of adverse drug reactions to radiographic contrast media in 2014–2021

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.

Source: Batischeva GA, et al., 2022

На протяжении всех лет наблюдения отмечалось изменение частоты НПР на высокоосмолярные и низкоосмолярные препараты (рис. 2). В 2014–2016 гг. чаще регистрировались НПР на высокоосмолярные препараты, в 2017–2019 гг. увеличилась частота НПР как на высокоосмолярные, так и на низкоосмолярные препараты, сохранялось небольшое преобладание НПР на высокоосмолярные препараты. В 2020–2021 гг. продолжился рост частоты встречаемости НПР на низкоосмолярные препараты, а частота регистрации побочных реакций на высокоосмолярные препараты уменьшилась.



Рис. 2. Частота регистрации НПР на высокоосмолярные и низкоосмолярные препараты в 2014–2021 гг.

Fig. 2. The frequency of adverse reaction to high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media reported in 2014–2021

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.

Source: Batischeva GA, et al., 2022

Среди лекарственных препаратов чаще всего (38,5%) НПР вызывал натрия амидотризоат, затем — йопромид и йогексол (табл. 4). Значительно реже НПР встречались на другие РКС (йоверсол, йопамидол, йокситаламовая кислота), на которые были оформлены единичные извещения.

Таблица 4

Рентгеноконтрастные препараты, на которые выявлены НПР в 2014–2021 гг.

Table 4

Radiographic contrast media for which adverse reactions were observed in 2014–2021

Международное непатентованное наименование	Всего реакций		В т.ч. серьёзных	
	Абс.	%	Абс.	%*
Натрия амидотризоат	20	38,5	6	30,0
Йогексол	14	26,9	11	78,6
Йопромид	15	28,9	10	66,7
Йоверсол	1	1,9	1	100
Йопамидол	1	1,9	0	0
Йокситаламовая кислота	1	1,9	0	0
Всего	52	100	28	53,8

Примечание: * — указан % от всех НПР на данный лекарственный препарат.

Note: * — indicated % of all ADR for this drug.

Обращает внимание, что среди большого числа НПР серьёзные реакции на высокоосмолярный препарат натрия амидотризоат встречались в 30,0% случаев, а на низкоосмолярные препараты йогексол и йопромид в 78,6% и 66,7% соответственно (рис. 3).

Все лекарственные препараты, вызвавшие НПР, относились к водорастворимым нефротропным препаратам. С учётом осмолярности, 40,4% зарегистрированных НПР отмечено на введение высокоосмолярных препаратов и 59,6% случаев на йодсодержащие низкоосмолярные РКС (табл. 5). С учётом торговых наименований наиболее часто среди высокоосмолярных препаратов побочные эффекты фармакотерапии возникали на введение тразографа (19,2%) и урографина (11,5%), в группе йодсодержащих низкоосмолярных РКС — на приём ультрависта (27,7%) и омнипака (24,0%) (табл. 5).

Не выявлено различия в частоте встречаемости НПР на высоко- и низкоосмолярные РКС, $\chi^2=0,971$, $p=0,325$, однако получены отличия частоты серьёзных НПР между указанными группами препаратов (рис. 4).

При применении высокоосмолярных РКС серьёзные побочные реакции (анафилактический шок, отёк Квинке и другие) регистрировались в 26,1% случаев, после приёма низкоосмолярных РКС — в 71,0%. Учитывая небольшой объём выборки, критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 7,429, $p=0,007$.

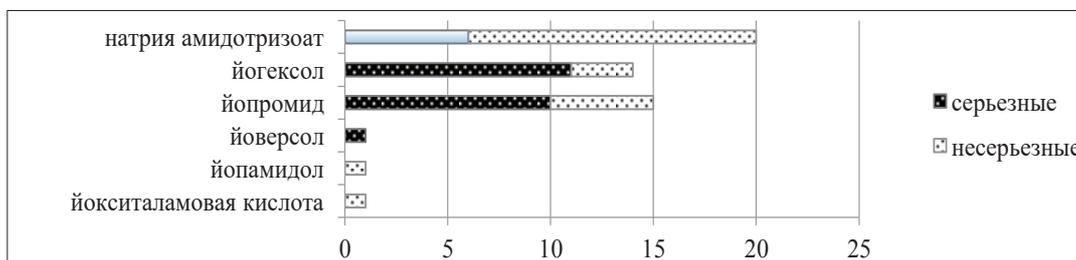


Рис. 3. Частота возникновения серьёзных НПР на приём РКС

Fig. 3. The frequency of serious adverse reactions to administration of radiographic contrast media

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.

Source: Batischeva GA, et al., 2022

Распределение НПР с учётом торговых наименований рентгеноконтрастных препаратов

Таблица 5

Distribution of adverse reactions taking into account trade names of radiographic contrast media

Table 5

Группа	Количество НПР, абс. (%)	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Частота НПР, абс., %	
Высокоосмолярные РКС	21 (40,4)	Натрия амидотризоат	Тразограф	10	19,2
			Урографин	6	11,6
			Новатризоат	4	7,7
		Йокситаламовая кислота	Телебрикс	1	1,9
Низкоосмолярные РКС	31 (59,6)	Йогексол	Омнипак	13	25,0
			Юнигексол	1	1,9
		Йопромид	Ультравист	15	28,9
			Йопамидол	Йопамидол	1
		Йоверсол	Оптирей	1	1,9

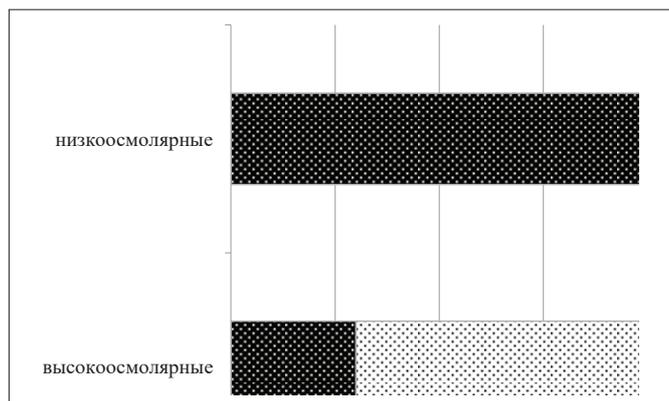


Рис. 4. Частота серьёзных НПР высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС

Fig. 4. The frequency of serious adverse reactions to high-osmolar and low-osmolar radiographic contrast media

Источник: Батищева Г. А. и соавт., 2022 г.
Source: Batischeva GA, et al., 2022

Среди наиболее часто встречавшихся НПР в клинических условиях были кожные реакции. На введение высокоосмолярных РКС кожный зуд отмечен у 28,6 % пациентов, крапивница — 33,3 %, гиперемия кожи — у 42,9 %. У пациентов в извещениях описаны гиперемия лица, уртикарная сыпь, эритема размером 1–2 см, гиперемия кожи живота.

Высокая частота кожных реакций установлена на приём низкоосмолярных РКС: кожный зуд возник в 38,7 % случаев, крапивница и уртикарная сыпь в 48,4 % случаев, гиперемия кожи в 32,3 % наблюдений. В извещениях у пациентов отмечен зуд волосистой части головы, сыпь на коже туловища и конечностей.

Редкими проявлениями НПР были «тошнота», «рвота», «металлический привкус во рту», «озноб», «acroцианоз», «головная боль», «головокружение», «беспокойство», «тремор в конечностях», «субфебрильная температура», каждая из которых наблюдалась только 1, реже 4 раза (табл. 6). В одном случае на следующий день после введения низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата отмечалось повышение креатинина и мочевины.

Клинические проявления НПР для каждого лекарственного препарата имели свои особенности. Лидирующие позиции в структуре НПР занимал натрия амидотризоат (тразограф, урографин, новатризоат), на введение которого отмечены как тяжёлые реакции (анафилактический шок, тахипноэ, жжение во всём теле), так и более лёгкие НПР (гиперемия кожи, зуд, локальный отёк, сыпь) (табл. 7).

Для низкоосмолярных препаратов снижение АД и анафилактический шок отмечены на приём йопромида (ультивист) и йогексола (омнипак). Кожные проявления НПР (крапивница, гиперемия кожи, сыпь)

Таблица 6

Проявления побочного действия рентгеноконтрастных препаратов

Table 6

Side effects of radiographic contrast media

Клинические проявления	Группа 1 (приём высокоосмолярных РКС), абс. (%)	Группа 2 (приём низкоосмолярных РКС), абс. (%)	p
Всего человек	21	31	
Жизнеугрожаемые состояния (анафилактический шок, артериальная гипотония, затруднение дыхания, тахипноэ, нарушение ритма)	6 (28,6)	13 (41,9)	0,492
Отёк Квинке	2 (9,5)	7 (22,6)	0,397
Кожный зуд	6 (28,6)	12 (38,7)	0,648
Крапивница, уртикарная сыпь	7 (33,3)	15 (48,4)	0,429
Гиперемия кожи, чувство жара	9 (42,9)	10 (32,3)	0,628
Субфебрильная температура	1 (4,8)	1 (3,2)	0,652
Жжение в теле	1 (4,8)	1 (3,2)	0,652
Озноб, акроцианоз, тремор	3 (14,3)	-	-
Рвота	1 (4,8)	1 (3,2)	0,652
Тошнота	-	4 (12,9)	-
Металлический привкус во рту	-	1 (3,2)	-
Головная боль	1 (4,8)	-	-
Беспокойство	1 (4,8)	-	-
Головокружение	-	1 (3,2)	-
Нефротоксичность (повышение креатинина, мочевины)	-	1 (3,2)	-

Таблица 7

Клинические проявления НПР рентгеноконтрастных препаратов

Table 7

Clinical manifestations of adverse reactions to radiographic contrast media

МНН	ТН	Клинические проявления НПР
Натрия амидотризоат	Тразограф	Гиперемия кожи, гиперемия кожи живота, зуд и отёк нижнего века, анафилактический шок, отёк Квинке, затруднение дыхания, крапивница
	Урографин	Рвота, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, единичный элемент сыпи на щеке — пятно розового цвета, диаметром 1 см, сопровождающийся зудом, головная боль, беспокойство, общее тоническое напряжение без отключения сознания, «тремор в конечностях», уртикарная сыпь, гиперемия кожи щёк, озноб, акроцианоз, тахикардия, тахипноэ, кожный зуд, чувство «жара» в области лица и шеи, эритема
	Новатризоат	Гиперемия кожи, крапивница, зуд, сыпь, жжение во всём теле, слабость
Йокситаламовая кислота	Телебрикс	Крапивница, кожный зуд
Йопромид	Ультравист	Резкое падение АД, тошнота, гиперемия кожи, папулы, сыпь, зуд, отёк Квинке, першение в горле, кожный зуд волосистой части головы
Йогексол	Омнипак	Тошнота, отёк, ощущение жара, покраснение кожи, высыпания на коже туловища и конечностей, отёк губы и шеи, сыпь, снижение АД, головокружение, зуд, экстрасистолия, бледность кожных покровов, отёчность лица, рук и мочек ушей, спутанность сознания, коллаптоидное состояние, повышение креатинина и мочевины
	Юнигексол	Металлический привкус во рту, затруднение дыхания
Йоверсол	Оптирей	Крапивница
Йопамидол	Йопамидол	Рвота, повышение температуры

возникали на большинство низкоосмолярных РКС, за исключением йопамидола (табл. 7). Нефротоксичность наблюдалась у одного пациента на приём йогексола (омнипак). У пациентки 49 лет с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью после проведения коронарографии выявлено повышение уровня креатинина крови до 268 мкмоль/л, мочевины — до 15,5 ммоль/л при незначительно повышенном исходном уровне креатинина — 122,44 мкмоль/л (при норме до 106 мкмоль/л) и мочевины — 9,73 ммоль/л (при норме до 7,3 ммоль/л), уровень электролитов в пределах нормы.

Тяжесть клинических проявлений НПР отражалась в необходимости госпитализации. При НПР на приём высокоосмолярных РКС в амбулаторных условиях пациентам экстренной госпитализации не потребовалось. В случае возникновения НПР на низкоосмолярные препараты появление «серьёзной» НПР стало причиной госпитализации.

Фармакологическая коррекция проводилась при возникновении НПР у 48 пациентов (92,3 % случаев). При появлении серьёзных НПР вводили глюкокортикостероиды — дексаметазон 16–32 мг в сутки либо преднизолон 90–150 мг в сутки. В зависимости от тяжести клинических проявлений назначали антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин), вазопрессорные средства (адреналин, допамин), растворы электролитов (хлорид натрия, стерофундин, раствор Рингера).

В 4 случаях (7,7 %) при наличии умеренных проявлений НПР (рвота, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, гиперемия кожи живота, зуд и отёк нижнего века, кожный зуд) фармакотерапия не проводилась. Реакция купировалась самостоятельно спустя некоторое время после отмены препарата.

Анализ данных, полученных из зарегистрированных извещений о НПР на высоко- и низкоосмолярные рентгеноконтрастные препараты, с учётом пола, аллергологического анамнеза, приёма препаратов других фармакологических групп показал, что только 6 пациентов (11,5 %) имели аллергологический анамнез, у 38 пациентов (73,1 %) возникновение побочной реакции на фармакотерапию было впервые, а у 8 пациентов (15,4 %) сведения о наличии аллергических реакций ранее, до приёма РКС отсутствовали, что затрудняло прогноз возникновения НПР.

В клинических условиях у пациентов, принимавших низкоосмолярные РКС, чаще в анамнезе регистрировалась лекарственная аллергия, но, учитывая маленький объём выборки, достоверных отличий не получено.

Одним из возможных факторов риска НПР на введение РКС могли стать реакции лекарственного взаимодействия в условиях полипрагмазии. Все пациенты, которым рентгеноконтрастное исследование проводилось в стационаре, кроме РКС, получали от 1 до 11 препаратов одновременно, в среднем 4 лекарственных препарата. Так, у пациентки 65 лет, которая

Факторы, характеризующие пациентов с НПР на приём РКС

Table 8

Characteristics of patients with adverse reactions to administration of radiographic contrast media

Показатели	Высокоосмолярные		Низкоосмолярные		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Пол — женщины	13	61,9	18	58,1	0,992**
Наличие в анамнезе лекарственной аллергии	1 (из 16 пациентов)	6,3	5 (из 28 пациентов)	17,9	0,392*
Наличие одновременно принимаемых лекарств	9 (пациентов)	42,9	13 (пациентов)	41,9	0,826**
Количество одновременно принимаемых лекарств — медиана (25; 75 перцентиль)	4 (2; 5)		3 (2; 6)		0,922***

Примечания: * — точный критерий Фишера; ** — χ^2 с поправкой Йейтса; *** — критерий Манна — Уитни.

Notes: * — the exact Fisher criterion; ** — χ^2 with the Yates correction; *** — the Mann-Whitney criterion.

принимала 9 лекарственных препаратов одновременно с РКС йопромидом (ультравист), возникла тяжёлая НПР в форме отёка Квинке, и состояние оценивалось как «угроза жизни». Пациенту 63 лет, который получал 11 лекарственных препаратов одновременно с РКС йогексолом (омнипак), потребовался перевод в реанимационное отделение, так как проявлениями НПР были головокружение и нарушения сердечного ритма (экстрасистолы).

Анализ факторов, предрасполагающих к развитию аллергии на лекарственные препараты в указанных группах пациентов, не выявил различий между пациентами, получавшими высоко- и низкоосмолярные РКС, по полу, данным аллергологического анамнеза, наличию или отсутствию одновременно принимаемых лекарств и их количеству.

Исход НПР на введение РКС был достаточно благоприятным. После приёма высокоосмолярных РКС отмечено выздоровление у 12 пациентов (57,1%), в остальных случаях — улучшение состояния. После введения низкоосмолярных РКС у 18 пациентов (58,1%) отмечено выздоровление без последствий, у 12 (38,7%) — улучшение состояния.

Полученные данные указывают на обратимость реакций, возникших на введение РКС для большинства пациентов обеих групп наблюдения.

Обсуждение / Discussion

Безопасность лекарственных средств является одним из наиболее актуальных вопросов, так как осложнения фармакотерапии имеют значительные медицинские, социальные и экономические последствия. Эксперты оценивают НПР как четвертую по значимости причину смерти пациентов [28]. Очевидно, что, несмотря на клинические испытания ЛП, избежать нежелательных эффектов фармакотерапии в ежедневной медицинской практике невозможно. С целью мониторинга побочного действия препаратов и дальнейшего принятия мер для их устранения и предупреждения, в Российской Федерации проводится регистрация НПР на лекарственные препараты.

В проведённом исследовании представлены результаты контроля побочного действия рентгеноконтрастных препаратов в медицинских организациях города Воронежа и Воронежской области за 2014–2021 годы.

Выявленное в ходе исследования увеличение количества реакций в 2017–2019 и 2021 годах, по сравнению с 2014–2016 гг., возможно, связано с более широким внедрением в клиническую практику лучевых исследований с контрастным усилением, а также доступностью медицинской помощи с применением современного диагностического оборудования.

С другой стороны, рост зарегистрированных НПР в медицинских организациях Воронежской области в период с 2017 года может быть обусловлен увеличением требований к регистрации НПР, проведением информационной работы среди врачей лечебных учреждений области сотрудниками регионального подразделения по мониторингу безопасности лекарственной терапии.

В последние годы специалисты отмечают высокую частоту НПР при проведении диагностических исследований [2, 29], возможность появления различных по тяжести побочных эффектов, включая аллергические, анафилактические и кожные реакции [22, 30]. Наиболее значительные побочные проявления РКС включают реакции гиперчувствительности, дисфункцию щитовидной железы и нефропатию, вызванную контрастом [15].

Применяемые в настоящее время контрастные вещества созданы на основе химической модификации 2,4,6-трийодированного бензольного кольца. Йодированные рентгеноконтрастные препараты, как правило, классифицируются как ионные/неионные, мономерные/димерные. Появление в клинической практике рентгеноконтрастных препаратов с различными химическими свойствами (осмолярность) послужило основанием для прогноза переносимости РКС [4].

Результатом проведённого исследования явилась регистрация у пациентов побочных эффектов РКС, которые проявлялись от состояний, вызывающих

лёгкое беспокойство (зуд, гиперемия кожи), до угрожающих жизни чрезвычайных ситуаций (анафилактический шок, бронхоспазм, нарушения ритма сердца).

Частота возникновения НПП на высоко- и низкоосмолярные РКС в клинической практике достоверно не различалась, 40,4 % зарегистрированных НПП отмечено на приём высокоосмолярных препаратов (натрия амидотризоат, йоксигаламовая кислота), а в 59,6 % случаев причиной регистрации НПП стало введение йодсодержащих низкоосмолярных РКС (йогексол, йопамидол, йопромид, йоверсол). В 2020–2021 гг. отмечено увеличение регистрации НПП на низкоосмолярные препараты, что может быть обусловлено более частым использованием РКС данной группы.

Начиная с 2017 года количество выявленных НПП увеличилось, однако встречаемость серьёзных побочных реакций не изменилась и составила — 23 реакции из 43 (53,5 %). Полученные данные связаны с сохранением соотношения серьёзных и несерьёзных реакций при широком использовании РКС в клинической практике.

Важно отметить более высокую частоту жизнеугрожающих состояний (анафилактический шок, артериальная гипотония, нарушение сердечного ритма, затруднение дыхания, головокружение) у пациентов, получавших низкоосмолярные РКС. В проведённом исследовании серьёзные реакции были у 70,2 % пациентов, которым вводили низкоосмолярные РКС, и у 28,6 % пациентов, получавших высокоосмолярные ЛП ($p=0,007$). У остальных пациентов после введения РКС наблюдались НПП в более лёгкой форме (сыпь после проведения вмешательства, приливы, тошнота, рвота, потоотделение, озноб, тремор), что приводило к необходимости введения антигистаминных препаратов либо самостоятельному устранению клинических проявлений.

В результате исследования отмечены особенности НПП для отдельных РКС. Наиболее широкий диапазон побочных эффектов в группе высокоосмолярных препаратов отмечен для натрия амидотризоата, который стал причиной регистрации НПП в 42,3 % случаев. При этом введение натрия амидотризоата (тразограф, урографин, новатризоат) только у 27,3 % пациентов вызывало тяжёлые реакции (анафилактический шок, тахипноз, жжение во всём теле), в остальных случаях отмечены лёгкие НПП (гиперемия кожи, зуд, локальный отёк, сыпь).

Для низкоосмолярных препаратов серьёзные реакции (снижение артериального давления и анафилактический шок) отмечены на приём йопромид (ультравист) и йогексола (омнипак), что составило 66,7 % и 23,1 % соответственно от всех НПП на каждый препарат. Более лёгкие проявления НПП для йопромид встречались в 33,3 % случаев, йогексола — у 69,8 % пациентов. У одного пациента на приём йогексола (омнипак) отмечено развитие нефротоксичности, проявляющееся повышением креатинина и мочевины

в сыворотке крови. Развитие данной реакции наблюдалось на фоне исходного нарушения функции почек и наличия коморбидной патологии у пациента.

Среди отмеченных в клинической практике НПП преобладали реакции гиперчувствительности немедленного типа, что делало обоснованным применение вазопрессорных препаратов (эпинефрин), глюкокортикостероидов (преднизолон или дексаметазон) и антигистаминных средств. У большинства пациентов побочные реакции закончились выздоровлением, что указывало на успешность проводимой терапии.

Таким образом, результаты исследования выявили побочные эффекты высокоосмолярных и низкоосмолярных РКС, которые протекали преимущественно в виде гиперергических реакций немедленного типа.

В 42,3 % случаев причиной НПП являлось введение высокоосмолярного препарата натрия амидотризоата. В группе низкоосмолярных препаратов наиболее часто НПП вызывали йопромид и йогексол — в 28,9 % и 26,9 % соответственно.

Высокая частота серьёзных реакций с риском жизнеугрожающих состояний отмечена на приём низкоосмолярных препаратов (70,9 %), особенно йопромид, по сравнению с высокоосмолярными РКС (27,3 %), однако отмеченное у пациентов улучшение состояния указывает на возможность положительного исхода.

В клинической практике можно рекомендовать более тщательно осуществлять стратегию отбора пациентов при проведении рентгеноконтрастного исследования с использованием свойств препаратов, оценивая обоснованность клинических показаний, риски и пользу, и действовать в интересах каждого отдельного пациента в соответствии с Методическими рекомендациями [31].

В перспективе исследований важно определить причинно-следственные связи в зависимости от возраста и пола пациентов, наличия полипрагматии, потенциальных реакций лекарственного взаимодействия, что возможно при увеличении числа наблюдений.

Ограничения исследования / Study limitation

Исследование включало анализ извещений о побочных реакциях, поданных врачами в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Воронежской области. Увеличение выявления НПП в течение анализируемого периода может быть связано как с большей частотой использования рентгеноконтрастных средств и, соответственно, с увеличением количества побочных реакций, так и с улучшением организации системы фармаконадзора в Воронежской области. Разная частота выявления побочных реакций на препараты может быть связана с неодинаковой частотой применения препаратов, изменением методов исследования и подходов к использованию РКС.

Заклучение / Conclusion

Современные рентгенологические методы включают использование контрастных препаратов, необходимых для улучшения визуализации внутренних органов. Рентгеноконтрастные средства характеризуются высокой частотой побочных реакций, зависящей от физико-химических свойств препаратов. На протяжении исследуемого периода, с 2014 по 2021 год отмечалось увеличение частоты регистрации НПР на РКС. С 2014 по 2019 год чаще регистрировались НПР на высокоосмолярные препараты (натрия амидотризоат), в 2020–2021 годах — на низкоосмолярные (йопронид и йогексол). При сравнении побочных реакций на высоко- и низкоосмолярные РКС выявлено более частое развитие серьёзных НПР (анафилактический шок, артериальная гипотензия) на низкоосмолярные РКС по сравнению с высокоосмолярными. Наиболее часто среди всех НПР регистрировались кожные реакции (гиперемия кожи, крапивница, кожный зуд). У большинства пациентов побочные реакции регистрировались впервые, при этом одновременно с рентгеноконтрастными средствами пациенты принимали от 1 до 11 препаратов. Все побочные реакции были обратимы, закончились улучшением состояния и выздоровлением. Полученные результаты могут помочь при выборе рентгеноконтрастных средств и проведении рентгенологических исследований пациентам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Благодарности. Благодарим врачей — клинических фармакологов города Воронежа и Воронежской области, активно участвующих в мониторинге безопасности лекарственных средств.

Acknowledgments. We thank the doctors — clinical pharmacologists of the city of Voronezh and the Voronezh region, who are actively involved in monitoring the safety of medicines.

Участие авторов. Батищева Г. А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи; Жданова О. А. — написание текста, статистическая обработка данных; Перова Н. Н., Ряскин К. А. — сбор, анализ и систематизация данных; Котельникова Т. Е. — написание и редактирование текста, оформление статьи; Гончарова Н. Ю. — анализ литературных данных, интерпретация результатов.

Participation of authors. Batischeva GA — model development, analysis and interpretation of results, writing the text of the article; Zhdanova OA — writing the text of the article, statistical processing of data; Perova NN, Ryaskin KA — collection, analysis and systematization of data; Kotelnikova TE — writing and editing the text, the design of the article; Goncharova NY — analysis of literature data, interpretation of results.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTHORS

Батищева Галина Александровна

e-mail: bat13@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

SPIN-код: 2285-1917

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Жданова Ольга Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: olga.vr9@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

SPIN-код: 1235-9770

д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Batischeva Galina A.

e-mail: bat13@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

SPIN code: 2285-1917

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

Zhdanova Olga A.

Corresponding author

e-mail: olga.vr9@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

SPIN code: 1235-9770

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

Перова Наталья Николаевна

e-mail: natalyanp@yandex.ru

SPIN-код: 8327-0100

ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Котельникова Татьяна Евгеньевна

e-mail: dkbfarm@yandex.ru

SPIN-код: 1566-6845

к. м. н., доцент кафедры производственной медицины ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Гончарова Наталья Юрьевна

e-mail: _sumerki_@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-5206>

SPIN-код: 4944-1371

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Ряскин Кирилл Александрович

e-mail: ryaskin.kirill@mail.ru

SPIN-код: 8244-4172

аспирант кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

Perova Natalia N.

e-mail: natalyanp@yandex.ru

SPIN code: 8327-0100

Assistant of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

Kotelnikova Tatiana E.

e-mail: dkbfarm@yandex.ru

SPIN code: 1566-6845

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Industrial Medicine of IAPE FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

Goncharova Natalya Yu.

e-mail: _sumerki_@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-5206>

SPIN code: 4944-1371

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

Ryaskin Kirill A.

e-mail: ryaskin.kirill@mail.ru

SPIN code: 8244-4172

Postgraduate student of the Department of Instrumental Diagnostics FSBEI HE N. N. Burdenko VSMU MOH Russia, Voronezh, Russia

Список литературы / References

1. Фоминых В. П., Финешин И. Н., Шариков П. В. Рентгеноконтрастные препараты. Взгляд реаниматолога. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012;2(1):35–43. [Fominyh VP, Fineshin IN, Sharikov PV. Roentgen contrast media. View of resuscitator. *Russian electronic journal of radiology*. 2012;2(1):35–43. (In Russ).].
2. Ахмедзянова Д. Г., Рахматуллина Н. М., Сибгатуллина Н. А. и др. Острые побочные реакции на введение рентгеноконтрастных веществ в практике врача. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):100–4. [Akhmedzyanova DG, Rakhmatullina NM, Sibgatullina NA, et al. Acute adverse reactions for contrast medium infiltration in medical practice. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(5):100–4. (In Russ).]. doi: 10.20969/vskm.2018.11(5).100–104
3. Крылова А. И., Сотникова Е. А., Гольбиц А. Б. Лучевые исследования с контрастным усилением у детей. *Педиатр*. 2016;7(1):111–9. [Krylova AI, Sotnikova EA, Golbits AB. The use of contrast media in radiology in children. *Pediatrician*. 2016;7(1):111–9. (In Russ).]. doi: 10.17816/ped71111-119
4. Раптанова В. А., Сперанская А. А., Прошин С. Н. Контраст-индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств). *Педиатр*. 2016;7(1):97–105. [Raptanova VA, Speranskaya AA, Proshin SN. Proshin contrast-induced nephropathy (pharmacology of x-ray contrast agents). *Pediatrician*. 2016;7(1):97–105. (In Russ).]. doi: 10.17816/ped7197-105
5. Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK et al. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *European Radiology*. 2004;14(5):902–7. doi: 10.1007/s00330-004-2238-z
6. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100): S3–7. doi: 10.1038/sj.ki.5000366
7. Moisey RS, McPherson S, Wright M, Orme SM. Thyroiditis and iodide mumps following an angioplasty. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1250–2. doi: 10.1093/ndt/gfl777
8. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(3):294–301. doi: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5
9. Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(5):292–9. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x
10. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):414–9. doi: 10.1097/MED.0b013e3283565bb2
11. Eng PHK, Cardona GR, Fang S et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404–10. doi: 10.1210/endo.140.8.6893
12. Martins MC, Lima N, Knobel M, Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(4):239–44. doi: 10.1007/BF03349973
13. Bürgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):107–15. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.010
14. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, Brunelli SM. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2012;172(2):153–9. doi: 10.1001/archinternmed.2011.677
15. Thomson KR, Varma DK. Safe use of radiographic contrast media. *Aust Prescr*. 2010;33:35–7. doi: org/10.18773/austprescr.2010.006
16. Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid*. 2004;14(7):521–4. doi: 10.1089/1050725041517075
17. Петров В. И., Кудашева А. А., Фролов Д. В. Контраст-индуцированная нефропатия: распространённость, диагностика, меры профилактики и лечение. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):7–18. [Petrov VI, Kudasheva AA, Frolov DV. Contrast-induced nephropathy: prevalence, diagnosis, prevention and treatment. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):7–18. (In Russ).]. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-7-18
18. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):4–9. doi: 10.2215/CJN.05200709
19. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology*. 2010;256(1):21–8. doi: 10.1148/radiol.10092000

20. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1242–3. doi: 10.2215/CJN.03470708
21. Цыгина Е. Н., Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г. и др. Исследование безопасности неионных рентгеноконтрастных средств и их влияния на функциональные и метаболические показатели у детей с нефропатиями. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(2):78–82. [Tsygina EN, Smirnov IE, Kucherenko AG et al. Studies of safety and functional and metabolic effects of non-ionic contrast media in children with nephropathies. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(2):78–82. (In Russ).].
22. Lightfoot CB, Abraham RJ, Mammen T et al. Survey of radiologists' knowledge regarding the management of severe contrast material-induced allergic reactions. *Radiology*. 2009;251(3):691–6. doi: 10.1148/radiol.2513081651
23. Loh S, Bagheri S, Katzberg RW et al. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010;255(3):764–71. doi: 10.1148/radiol.10091848
24. Keller M, Lerch M, Britschgi M et al. Processing-dependent and -independent pathways for recognition of iodinated contrast media by specific human T cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2):257–68. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03425.x
25. Chiu T-M, Chu S-Y. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Biomedicines*. 2022;10(5):1036. doi: 10.3390/biomedicines10051036
26. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала: методические рекомендации / под редакцией М. В. Журавлёвой. — М., 2019. [Standartnaya operatsionnaya protsedura monitoringa effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh preparatov v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoy sistemy zdavookhraneniya goroda Moskvy dlya vrachei obshchei praktiki i srednego meditsinskogo personala: metodicheskie rekomendatsii / ed. by Zhuravleva MV. — Moscow, 2007. (In Russ).].
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019.
28. Петрухина И. К., Куркин В. А., Ежков В. Н. Результаты мониторинга неблагоприятных побочных реакций при применении лекарственных препаратов в регионах Приволжского федерального округа. *Фундаментальные исследования*. 2015;2(14):3126–30. [Petrukchina IK, Kurkin VA, Ezhkov VN. Monitoring of the adverse reactions of the prescribed medicinal drugs in the Volga federal district. *Fundamental Research*. 2015;2(14):3126–30. (In Russ).].
29. Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А. Изучение безопасности рентгеноконтрастных соединений на основании карт-извещений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в республике Крым. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(6):344–53. [Matveev AV, Krasheninnikov AE, Egorova EA. Investigation of the safety of radiopaque compounds based on notification cards on adverse reactions registered in the republic of Crimea. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2020;101(6):344–53. (In Russ).]. doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353
30. Aykan AÇ, Aykan DA, Katırcıbaşı MT, Özgül S. Management of radio-contrast allergy in radio-contrast allergic patients undergoing coronary angiography and intervention. *Kardiologiya*. 2020;60(10):62–5. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1117
31. Гомболевский В. А., Лайпан А. Ш., Бадюл М. И. и др. Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике. — М., 2018. — (Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики; вып. 15). [Gomboleviskii VA, Laipan ASH, Badyul MI et al. Osobennosti primeneniya kontrastnykh preparatov v luchevoi diagnostike. — Moscow, 2018. — (Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki; is. 15). (In Russ).].