

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ОПТИРЕЙ (ИОВЕРСОЛ) ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А.В. Зятенков, Л.С. Коков, В.Н. Цыганков, А.Ю. Лихарев

ФГУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского
Росмедтехнологий», Москва

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности рентгеноконтрастного средства Оптирей (международное название – иоверсол). В Институте хирургии имени А.В. Вишневского этот препарат использовали для выполнения диагностических и лечебных рентгенохирургических вмешательств у 286 больных, страдавших ишемической болезнью сердца, облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей, болезнями печени и желчных путей, миомой матки и др. Было установлено, что препарат Оптирей позволяет добиться четкой визуализации сосудов различных артериальных бассейнов у 100% пациентов. Исследования, проведенные для изучения безопасности Оптирея, позволяют заключить, что он обладает низкой аллергенностью, оказывает незначительное воздействие на гемодинамику и основные биохимические параметры крови и мочи.

У небольшой части (1,4%) больных возможно повышение уровня креатинина в крови, но только при наличии в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы или факторов риска развития поражения почечной ткани (сахарный диабет, артериальная гипертензия). Основываясь на результатах исследования, авторы считают, что препарат Оптирей отвечает всем требованиям, предъявляемым к современным рентгеноконтрастным средствам.

Ключевые слова: *рентгеноконтрастные препараты, Оптирей, иоверсол, интервенционная радиология, токсичность, контрастиндуцированная нефропатия, визуализация.*

Введение

Рентгеноконтрастные средства (РКС) – препараты, отличающиеся по способности поглощать рентгеновское излучение от биологических тканей. РКС подразделяют на две группы. К первой относят препараты, поглощающие рентгеновское излучение слабее тканей тела (рентгенонегативные). Во вторую группу входят вещества, поглощающие рентгеновское излучение в значительно большей степени, чем биологические ткани (рентгенопозитивные) [1].

Рентгенонегативные контрастные вещества в настоящее время представляют в основном исторический интерес. Это связано с широким внедрением в медицинскую практику безопасных рентгенопозитивных препаратов. На сегодняшний день в качестве РКС в основном используют водорастворимые органические соединения йода, предназначенные для контрастирования преимущественно артериальные и венозных сосудов [2].

В последнее время отмечается значительный прогресс в создании ангиографического оборудования, что позволяет сократить время проведения исследования и суммарную дозу используемого РКС. При этом требования к факторам, определяющим токсичность РКС, – осмоляльность, вязкость и хемотоксичность, также остаются высокими [2].

Современные йодсодержащие рентгеноконтрастные средства разделяют на ионные и неионные (табл. 1).

П.В. Сергеев с соавт. обобщили итог почти столетнего развития йодсодержащих РКС для внутрисосудистого введения, проиллюстрировав последо-

вательное снижение их токсичности (табл. 2). Таким образом, применение неионных препаратов сопровождается значительно меньшим риском развития побочных реакций (в 3-5 раз) [1], отличаясь низкой осмоляльностью и минимальным воздействием на биологические мембраны, что обуславливает их незначительную токсичность и прекрасную переносимость при ангиографии.

В настоящее время основные усилия фармакологических компаний направлены на разработку новых неионных РКС. При этом рынок таких препаратов – один из самых динамично развивающихся среди всех областей фарма-

Классификация йодсодержащих РКС
(цит. по Morris T. W. , 1993 [3])

Таблица 1.

Группа РКС	Количество атомов йода в молекуле	Количество ионов в растворе	Молекулярная масса	Содержание йода (мг/мл)	Осмоляльность, 300 мг / мл
<u>Ионные мономеры</u> Диатризоат Иоталамат Метризоат Иокситаламат Иодамид Иогликат	3	2	600–800	~ 70	1,5–1,7
<u>Неионные мономеры</u> Иопамидол Иогексол Иоверсол Иопентол Иопромид Иоксилан	3	1	600–800	~ 150	0,6–0,7
<u>Ионные димеры</u> Иоксаглат	6	2	1,269	~ 150	0,56
<u>Неионные димеры</u> Иотролан Иодиксанол	6	11,5	50–1,626	~ 300	~ 0,30

**Прогрессивное снижение общей токсичности
йодсодержащих соединений**
(цит. по Сергеев П.В. и соавт., 1993 [1])

Таблица 2.

Соединение	Общая токсичность относительно токсичности йодида натрия (%)
Йодид натрия	100
Уроселектан	31
Дийодон	24
Трийодбензоаты	11–14
Иоксаглат (ионный димер)	9
Неионные мономеры	4–5
Неионные димеры	4

цветики. Только за период с 1985 по 1991 год объем продаж РКС в США вырос в 10 раз [3]. Это связано прежде всего с активным внедрением в медицинскую практику высокотехнологичных методов визуализации – компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также быстрым развитием интервенционной радиологии, возросшим количеством рентгенохирургических вмешательств и, как следствие, увеличением объемов потребления РКС. Бесконтрольное или неоправданно избыточное введение этих препаратов небезопасно. В зарубежной литературе последних лет широко обсуждается явление контрастиндуцированной нефропатии, токсического воздействия РКС на структуры головного и спинного мозга, нарушения функций других паренхиматозных органов. Основным требованием к РКС было и остается снижение токсичности.

Сегодня появляется все больше РКС, обладающих улучшенными по сравнению со своими предшественниками свойствами – низкая вязкость (возможность использования менее травматичных и более тонких игл и катетеров для инъекций), низкая осмоляльность и электрическая нейтральность (отсутствие болевых ощущений и других побочных реакций при введении) и наибольшее содержание йода (наилучшая диагностическая эффективность). Одно из таких РКС – иоверсол (коммерческое название препарата – Оптирей) [4]. Это неионное рентгеноконтрастное вещество, не содержащее метиловых групп (CH₃-) и состоящее из 6 гидроксильных групп (-OH), симмет-

рично расположенных вокруг триодистого бензольного кольца. Для изучения эффективности и безопасности препарата Оптирей были проведены экспериментальные и клинические испытания, в результате которых установлено, что он обеспечивает хорошую визуализацию сосудов различных бассейнов, а также обладает удовлетворительной переносимостью [4–7].

Материалы и методы

В исследовании представлены результаты применения РКС Оптирей в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения Института хирургии имени А.В. Вишневского в период с июля 2006 по сентябрь 2007 года. Были включены данные 286 больных от 13 лет до 81 года. Из них 98 женщин и 188 мужчин. Рентгенохирургические вмешательства выполняли по поводу:

- заболеваний сосудов (181 пациент);
- ишемической болезни сердца (38 больных);
- миомы матки (25 пациенток);
- врожденных пороков сердца (21 больной);
- заболеваний печени и желчных путей (15 пациентов);
- болезней желудочно-кишечного тракта (4 больных);
- варикоцеле (2 пациента).

У больных были диагностированы сопутствующие заболевания, которые могли повысить вероятность развития нежелательных реакций на контрастный препарат:

- артериальная гипертония у 98 пациентов (34,3%);
- сахарный диабет 2 типа у 15 больных (5,2%);

- хронический пиелонефрит у 6 пациентов (2,1%);
- токсико-аллергический дерматит у одного больного (0,3%).

Были выполнены диагностические вмешательства: ангиография брюшного отдела аорты, артерий таза и нижних конечностей; коронарография; чрескожная чреспеченочная холангиография; целиакография, верхняя мезентериография, каваография (табл. 3).

В 58 случаях рентгенохирургические вмешательства носили лечебный характер: эмболизация маточных артерий; операции транскатетерного закрытия дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытого артериального протока; транслюминальная ангиопластика и стентирование подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного сегмента; рентгеноэндоваскулярная окклюзия ангиодисплазий; стентирование брахиоцефальных артерий; эмболизация тестикулярных вен.

Средняя доза препарата Оптирей на процедуру – 1,5–2 мл/кг для взрослых, 1–1,5 мл/кг для детей. Его объем зависел от вида вмешательства, но не превышал 200 мл.

Оценивали диагностическую эффективность для визуализации различных отделов сосудистого русла, способность вызывать побочные эффекты, оказывать влияние на биохимические показатели крови и мочи.

В течение суток после выполнения вмешательства проводили клиническое наблюдение за пациентом: регистрировали показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания.

После выполнения как диагностических, так и лечебных вмешательств на брахиоцефальных артериях осуществляли контроль за неврологическим статусом больных.

Кроме того, изучали способность иоверсола вызывать отсроченные побочные реакции, сведения о которых появились в последние годы [7]. Это развитие побочных эффектов, имеющих иммунопатологическую природу и представляющих собой либо псевдоаллергические, либо реакции гиперчувствительности, развивающиеся через 2–3 дня после введения РКС.

Для определения аллергенности препарата отслеживали признаки аллергических реакций: тошнота, рвота, повышение температуры, появление патологических высыпаний на коже.

До и после вмешательства выполняли общие анализы крови и мочи. В крови контролировали показатели гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень эозинофилов, СОЭ. В моче оценивали количество эритроцитов и лейкоцитов, концентрацию глюкозы и белка.

Контролировали основные биохимические показатели крови – Na⁺, K⁺, Cl⁻, общий билирубин, глюкозу, мочевины, креатинин, активность АСТ и АЛТ в сыворотке крови.

Состояние сердечно-сосудистой системы при ангиографическом исследовании с использованием Оптирея оценивали с помощью таких методов исследования, как ЭКГ, эхокардиография, УЗИ периферических сосудов.

Результаты и обсуждение

Диагностическая эффективность препарата

Оптирей использовали для исследования коронарных, брахио-цефальных артерий, брюшной аорты, артерий брюшной полости, почек и таза, нижних конечностей, нижней полой, почечных и тестикулярных вен – большинства сосудистых бассейнов тела, внутренних органов и конечностей. При выполнении брюшной аортографии с использованием иоверсола было получено качественное контрастирование аорты, общих подвздошных артерий, почечной артерии до ветвей 3-го порядка верхней мезентериальной артерии до ветвей 3-го порядка поясничных артерий.

На ангиограммах артерий таза при применении Оптирея отмечено хорошее и быстрое контрастирование наружной подвздошной артерии, а также бассейна внутренней подвздошной артерии до ветвей 3–4-го порядка. При ангиографическом исследовании артерий нижних конечностей во всех случаях была достигнута хорошая визуализация общей и поверхностной бедренной артерий. Удовлетворительно контрастировались глубокая артерия бедра и перфорантные артерии. Подколенная, артерии голени и их ветви 1–2-го порядка визуализировались удовлетворительно. При ангиографии брахиоцефальных артерий Оптирей обеспечивал хорошую визуализацию подключичной, позвоночной артерий, наружной сонной и ее ветвей, внутренней сонной артерии.

При исследовании коронарных артерий с использованием Оптирея было получено хорошее контрастирование артерий 1-го и 2-го порядка – правой коронарной артерии, ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой и огибающей артерий. Визуализация ветвей коронарных артерий 3-го и 4-го порядка – задней боковой, задней межжелудочковой артерий, ветви тупого края удовлетворительное. Качество визуализации септаль-

**Виды рентгенохирургических вмешательств,
выполненных с использованием иоверсола (n = 286)**

Таблица 3.

Вид рентгенохирургической операции	Число больных	Процент от общего числа пациентов (%)	Объем использованного контрастного вещества на одно вмешательство (мл)
Диагностические вмешательства			
Ангиография брюшного отдела аорты, артерий таза и нижних конечностей	146	51	150
Коронарография	38	13,3	100
Чрескожная чреспеченочная холангиография	15	5,2	50
Селективная ангиография артерий верхних и нижних конечностей	5	1,7	100
Целиакография, верхняя мезентерикография, каваграфия	4	1,4	50
Зондирование полостей сердца	3	1,05	100
Лечебные вмешательства			
Эмболизация маточных артерий	25	8,7	100
Операции транскатетерного закрытия ДМПП, ДМЖП и открытого артериального протока	21	7,3	50
Рентгеноэндоваскулярная окклюзия ангиодисплазий	11	3,8	50
Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование артерий подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного сегмента	11	3,8	100
Стентирование брахиоцефальных артерий	5	1,7	100
Эмболизация тестикулярных вен	2	0,7	100

Примечания: ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки.

ных и диагональных артерий зависело от их диаметра, особенностей отхождения, а также от проекции, в которой производилась съемка.

У пациенток с миомой матки выполнение тазовой аортографии с использованием Оптирея позволяло получить полное представление об источниках кровоснабжения миоматозных узлов, выраженности сосудистого компонента в них и об артериальной сети матки в целом.

Таким образом, иоверсол у всех пациентов позволил добиться четкой визуализации сосудов интересующей зоны (рис. 1 и 2). Это соответствует данным литературы [8, 9]. В то же время возможность ангиографии в визуализации сосудов различного калибра при использовании всех современных РКВ с определенным и известным содержанием йода (более 300 мг/мл) определяют в основном возможностями ангиографической установки.

При сравнении данных ангиограмм различных сосудистых бассейнов, полученных при использовании препарата Оптирей, с ангиограммами при применении других неионных мономеров и димеров не было обнаружено значительных различий в качестве визуализации сосудистого русла (рис. 3 и 4).

Безопасность препарата

При введении иоверсола у большинства пациентов имели место субъективные ощущения – чувство разливающегося тепла по ходу контрастируемых сосудов, не вызывая существенного дискомфорта и не приводя к ухудшению самочувствия. Субъективные ощущения при внутрисосудистом введении препарата не отличались от таковых при использовании других РКВ (омнипак, ультравист, визипак) по своим проявлениям и их интенсивности.

Нежелательные и побочные реакции при введении иоверсола были зарегистрированы в 9 наблюдениях, что составило 3,1% от общего числа больных.

Отсроченных побочных реакций не зафиксировано ни в одном случае использования препарата. В общих анализах крови в 2 (0,7%) наблюдениях отмечено повышение концентрации эозинофилов.

Был зафиксирован один (0,35%) случай гематурии у пациента с хроническим пиелонефритом. При исследовании кровотока в ткани почек методом дуплексного сканирования не выявлено признаков атероземболии артериального русла почки. При биохимическом исследовании крови больного не обнаружено

повышения содержания креатинина, при общем анализе мочи выявлено повышение содержания лейкоцитов. Таким образом, результаты обследования позволяют считать причиной гематурии обострение хронического пиелонефрита.

При исследовании биохимических показателей крови у 3 (1%) пациентов была диагностирована контрастиндуцированная нефропатия (критерием служило повышение уровня креатинина более чем на 25% от исходного, или более чем на 88 мкмоль/л, после введения иоверсола). Во всех случаях повышение концентрации креатинина имело место на фоне заболеваний почек (диабетическая или гипертоническая нефропатия, хронический пиелонефрит).

Нашим результатам соответствуют данные зарубежных исследований по безопасности иоверсола [10–13].

При введении препарата отмечались аллергические реакции легкой степени в 2 (0,7%) случаях – в виде тошноты, в одном (0,35%) наблюдении – гипертермии (до 37,5°C) (табл. 4). Помимо случаев повышения концентрации уровня креатинина при проведении биохимических анализов крови у больных, перенесших рентгенохирургические вмешательства с использованием препарата Оптирей, не было обнаружено никаких отклонений от нормы, вызванных данным РКВ.

Содержание ионов Na⁺, K⁺, Cl⁻ после исследований не претерпело существенных изменений. Также не изменялись концентрации общего билирубина, глюкозы, уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови.

Кроме того, было установлено, что иоверсол не оказывал существенного влияния на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы – основные гемодинамические параметры (артериальное давление, частота сердечных сокращений, фракция выброса левого желудочка) существенно не изменялись после введения препарата в сосудистое русло.

При проведении церебральной ангиографии с использованием иоверсола (в сонные артерии пациентов вводили от 100 до 200 мл) также не было зафиксировано побочных эффектов, что подтверждает имеющиеся сведения об отсутствии у препарата Оптирей выраженной нейротоксичности [14–17].

Ни одно из зафиксированных побочных явлений, вызванных применением иоверсола, не потребовало перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии или про-

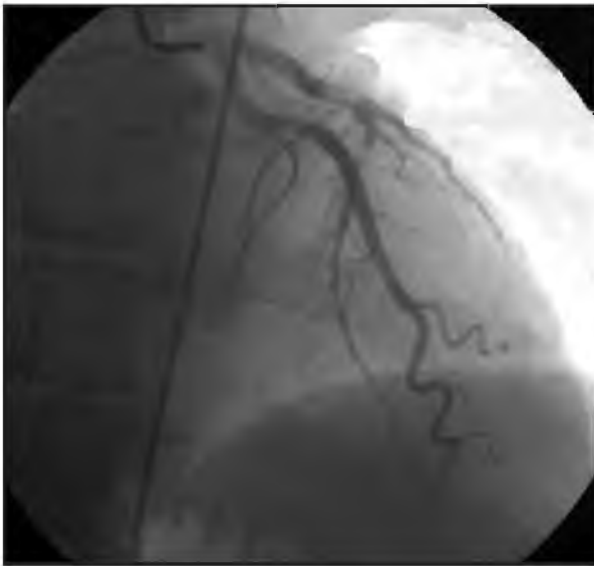


Рис. 1. Ангиограмма артерий голени, полученная с использованием Оптирея

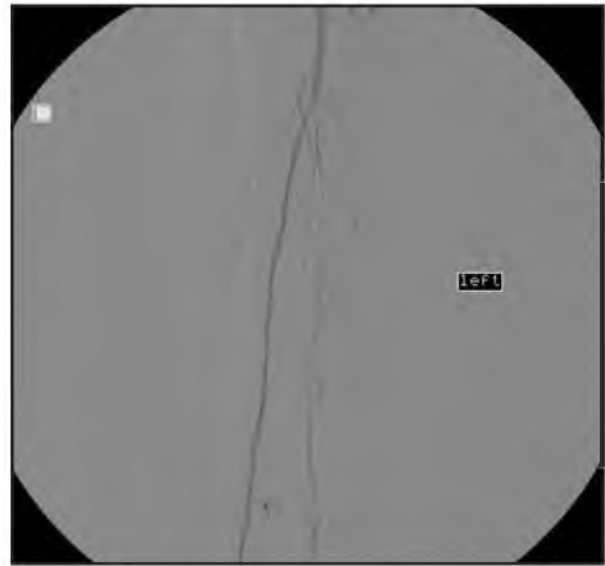


Рис. 2. Ангиограмма артерий голени, полученная с использованием другого контрастного препарата



Рис. 3. Ангиограмма коронарных артерий, полученная с использованием Оптирея

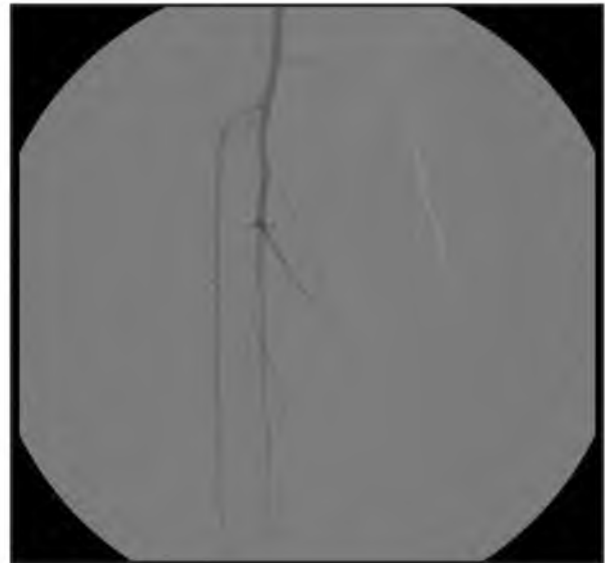


Рис. 4. Ангиограмма коронарных артерий, полученная с использованием другого контрастного препарата

ведения гемодиализа. Аллергические реакции были эффективно купированы медикаментозно (при тошноте назначался метоклопрамид, при гипертермии – препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств). При повышении уровня креатинина крови назначали дезинтоксикационную терапию – внутривенную гидратацию 0,45%-ным раствором хлорида натрия (1 мл/кг/час) в течение 12 часов), которая во всех случаях снижала его до нормы.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости, эффективности и безопасности применения препарата Оптирей для выполнения рентгенохирургических вмешательств.

Данные, полученные при изучении диагностической эффективности иоверсола для проведения ангиографических исследований, свидетельствуют о том, что препарат позволяет

Побочные реакции при применении иоверсола

Таблица 4.

Побочный эффект	Количество наблюдений	Процент (%) от общего числа пациентов
Повышение концентрации эозинофилов в крови	2	0,7
Гипертермия	1	0,35
Тошнота	2	0,7
Гематурия	1	0,35
Повышение уровня креатинина в крови	3	1

добиться четкой и полной визуализации сосудов различных артериальных бассейнов. Во всех случаях качество изображений с применением иоверсола признано достаточно высоким, не уступая полученным в аналогичных клинических ситуациях с использованием других неионных РКС – мономеров и димеров. Препарат Оптирей не влияет на функции печени и почек, оказывая незначительное воздействие на основные биохимические параметры крови и мочи. Уровни гематокрита, гемоглобина, лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз, билирубина, холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлора, а также количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов изменялись незначительно или не требовали специального лечения.

У небольшой части (1%) пациентов возможно повышение уровня креатинина в крови, но только при наличии в анамнезе заболеваний мочевыделительной системы или факторов риска развития поражения почечной ткани (сахарный диабет, артериальная гипертензия).

Малая частота (1,7%) аллергических реакций, а также отсутствие отсроченных побочных реакций позволяют говорить о низкой аллергенности иоверсола.

Таким образом, препарат Оптирей отвечает всем требованиям, предъявляемым к современным РКС, и может широко применяться в многопрофильной хирургической клинике для проведения большинства диагностических и лечебных рентгенохирургических вмешательств. ■

Список литературы

1. Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. М. 1993; 256.
2. Сергеев П.В., Юдин А.Л., Поляев Ю.А., Шимановский Н.Л. Разработка контрастно-диагностических средств для внутрисосудистого введения: от первых опытов до наших дней. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2002; 1: 48–61.
3. Morris T.W. X-ray contrast media. Where are we now and where are we going? *Radiology.* 1993; 188: 11–16.
4. Floriani I.E., Ciceri M.A., Torri V.A., Tinazzi A.M., Jahn, H.S., Noseda A.M. Clinical Profile of Ioversol: A Metaanalysis of 57 Randomized, Double-Blind Clinical Trials. *Invest. Radiology.* 1996; 31 (8): 479–491.
5. Schild H.H., Kuhl C.K., Hubner-Steiner U.A., Bohm I.M. Adverse Events after Unenhanced and Monomeric and Dimeric Contrast-enhanced CT: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Radiology.* 2006; 240: 56–64.
6. Ralston W. The acute and subacute toxicity of ioversol (Optiray) in laboratory animals. *Invest. Radiology.* 1989; 24 (2): 231–240.
7. Hosoya T., Yamaguchi K., Akutsu T. et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat. Med.* 2000; 18: 39–45.
8. Stacul F., Cova M., Assante M. et al. 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. *Brit. J. Radiol.* 1998; 71: 918–922.

9. Enzweiler C.N., Hohn S.A., Lembcke A.E. et al. Contrast enhancement in electron beam tomography of the heart: comparison of a monomeric and a dimeric iodinated contrast agent in 59 patients. *Acta Radiol.* 2006; 13: 95–103.
10. Lassers E.C., Lyon S.G. Reports of contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administrations. *Radiology.* 1997; 203: 605–610.
11. Bettmann M.A., Heeren T., Greenfield A., Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents, results of SCVIR Contrast agents Registry. *Radiology.* 1997; 203: 611–620.
12. Carraro M., Malalan F., Antonione R. et al. 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. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 144–147.
13. Deray G., Bagnis C., Jacquiaud C. et al. Renal effects of low and isoosmolar contrast media on renal hemodynamic in normal and ischemic dog kidney. *Invest. Radiology.* 1999; 34: 1–4.
14. Hayami I.S., Ishigooka M.G., Suzuki Y.T., Mitobe K.I. Comparison of the nephrotoxicity between ioversol and iohexol. *International Urology and Nephrology.* 1996; 3: 615–619.
15. Misawa M., Sato Y., Hara M. et al. Use of nonionic contrast medium, iopromide (Proscope 370), in pediatric cardiovascular angiography. *Nihon Shoni Hoshasen Gakkai Zasshi.* 2000; 16: 42–44.
16. Кармазановский Г.Г. «Старое» неионное рентгеноконтрастное вещество иoversol – «новый игрок» на российском рынке контрастных средств. *Медицинская визуализация.* 2007; 2: 135–139.
17. Корниенко В.Н., Пронин И.И., Такуш С.В., Фадеева Л.М. Новые возможности контрастирования в нейрорадиологии. *Медицинская визуализация.* 2006; 6: 126–133.

IOVERSOL (OPTIRAY) IN ANGIOGRAPHY AND ENDOVASCULAR INTERVENTIONS: EXPERIENCE OF THE VISHNEVSKY INSTITUTE OF SURGERY

A.V. Zjatenkov, L.S. Kokov, V.N. Cygankov, A.Yu. Likharev

The aim of the study was to assess effectiveness and safety of ioversol (Optiray). The contrast media used for angiography and endovascular interventions in 286 patients with coronary disease, peripheral atherosclerosis, liver and biliary disease, hysteryomyoma et al.

Optiray provided good visualization in 100% of cases at all vascular territories; it did not cause significant hemodynamic changes and was shown to have low allergenic capacity. As a rule, Optiray also did not affect aminotransferases serum concentrations or renal function, but in 1,4% of patients, in preexisting renal function impairment or known risk factors (diabetes, arterial hypertension) a rise of blood creatinine level was seen.

The results allow the authors to conclude that Optiray (Ioversol) satisfies all the requirements for modern contrast media.

Key words: *contrast media, Optiray, ioversol, interventional radiology, contrast-induced nephropathy, angiographic visualization.*