



Безопасность введения рентгеноконтрастных препаратов на фоне приема метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Синицын В.Е., Филатова Д.А., Мершина Е.А.

ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10, Москва, 119991, Российская Федерация

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
<http://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Филатова Дарья Андреевна, врач-рентгенолог, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
<http://orcid.org/0000-0002-0894-1994>

Мершина Елена Александровна, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующая отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Медицинского научно-образовательного центра ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
<http://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Резюме

Метформин является сахароснижающим препаратом, который активно применяется в длительной терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2). Безопасность метформина для разных групп пациентов с СД2 в настоящее время хорошо изучена. Тем не менее препарат противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью и должен с осторожностью применяться при умеренной почечной недостаточности. Поскольку рентгеноконтрастные препараты, как и метформин, выводятся почками, пациентам со сниженной функцией почек, принимающим метформин, требуется особое внимание ввиду риска развития лактацидоза – жизнеугрожающего состояния, возникающего в результате функциональной почечной недостаточности и накопления метформина в тканях. Многочисленные исследования показали, что риск развития лактацидоза сравнительно низок и в большинстве случаев связан не с терапией метформином как таковой, а скорее с сопутствующими заболеваниями. Первоначальные версии клинических рекомендаций, связанных с применением рентгеноконтрастных препаратов, строго ограничивали прием метформина до и после проведения исследования, однако по мере расширения данных о лактацидозе и возможных причинах этого состояния рекомендации постепенно становились менее строгими. В отношении экстренных рентгеноконтрастных исследований они пока остаются без изменений, однако постепенно накапливаются данные о безопасности продолжения приема метформина и в таких клинических ситуациях. Среди производителей контрастных препаратов пока не достигнут консенсус в отношении того, необходимо ли делать перерыв в приеме метформина при проведении рентгеноконтрастного исследования и в каком режиме, а также по ряду других сопутствующих вопросов. Оптимальной стратегией для клиницистов является проверка инструкции для каждого конкретного препарата перед применением.

Ключевые слова: метформин; йодсодержащий контрастный препарат; сахарный диабет; компьютерная томография; скорость клубочковой фильтрации; обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Синицын В.Е., Филатова Д.А., Мершина Е.А. Безопасность введения рентгеноконтрастных препаратов на фоне приема метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2023; 104(6): 348–62. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-6-348-362>

Для корреспонденции: Филатова Дарья Андреевна, E-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Статья поступила 28.01.2024

После доработки 01.02.2024

Принята к печати 06.02.2024

Safety of Contrast Agents Administration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus During Metformin Intake

Valentin E. Sinitsin, Daria A. Filatova, Elena A. Mershina

*Lomonosov Moscow State University,
Lomonosovskiy prospekt, 27, corp. 10, Moscow, 119991, Russian Federation*

Valentin E. Sinitsin, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Radiology, Faculty of Fundamental Medicine, Head of Department of Radiology, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University;
<http://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Daria A. Filatova, Radiologist, Postgraduate, Chair of Radiology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University;
<http://orcid.org/0000-0002-0894-1994>

Elena A. Mershina, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Radiology, Head of Radiology Department with MRI and CT Rooms, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University;
<http://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

Abstract

Metformin is a sugar-lowering drug that is actively used in long-term therapy of type 2 diabetes mellitus (DM2). The safety of metformin for different groups of DM2 patients is currently well studied. However, the drug is contraindicated for patients with severe renal impairment and should be used with caution in cases of moderate renal impairment. Since contrast agents as well as metformin are excreted by kidneys, patients with reduced renal function taking metformin require special attention due to the risk of lactic acidosis, a life-threatening condition resulting from functional renal failure and accumulation of metformin in tissues. Numerous studies have shown that the risk of lactic acidosis is relatively low and in most cases is not associated with metformin therapy *per se*, but rather with comorbidities. Initial versions of clinical recommendations related to the use of contrast agents strictly limited the use of metformin before and after examination, but as data on lactate acidosis and possible causes of this condition expanded, the recommendations gradually became less strict. For emergency contrast studies, they are currently unchanged, but data are gradually accumulating on the safety of continuing metformin in these clinical situations. There is no consensus among contrast manufacturers on whether and in what regimen metformin should be interrupted during contrast studies as well as on a number of other related issues. The best strategy for clinicians is to check the instructions for each specific drug before use.

Keywords: metformin; iodine-containing contrast agent; diabetes mellitus; computed tomography; glomerular filtration rate; review.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Sinitsin VE, Filatova DA, Mershina EA. Safety of contrast agents administration in patients with type 2 diabetes mellitus during metformin intake. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2023; 104(6): 348–62 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-6-348-362>

For corresponding: Daria A. Filatova, E-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Received January 28, 2024

Revised February 01, 2024

Accepted February 06, 2024

Введение/ Introduction

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является фактором риска острого постконтрастного нарушения функции почек [1]. Риски применения рентгеноконтрастных препаратов у пациентов с СД2 широко обсуждаются в литературе, они отражены в известных международных публикациях по безопасности контрастных средств. В частности, крайне противоречивым остается вопрос безопасности этих препаратов у больных СД2, принимающих метформин [2]. В данном обзоре рассматриваются современные аспекты этой важной клинической проблемы.

Сахарный диабет 2-го типа: понятие, актуальность / Type 2 diabetes mellitus: concept, relevance

СД2 – это хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена и вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [3, 4]. Распространенность СД2 во всем мире и в России чрезвычайно высока и продолжает увеличиваться. Так, численность пациентов с СД2

в возрасте 20–79 лет в мире на конец 2021 г. превысила 537 млн чел. [5].

В нашей стране, по данным Федерального регистра сахарного диабета на 1 января 2022 г., на диспансерном учете состояло 4,9 млн чел. (3,34% населения), из них 9,3% (4,5 млн чел.) имели СД2 [6]. Однако даже эти цифры нельзя считать окончательными, поскольку они учитывают только диагностированные случаи заболевания, в то время как только 54% случаев СД2 регистрируются на основе обращаемости пациентов с жалобами, а у остальных заболевание выявляется посредством активного скрининга [7].

Опасность СД2 заключается в том, что у таких пациентов чаще всего имеются различные проявления метаболического синдрома: артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови, что обуславливает высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (в 2–4 раза выше по сравнению с таковой среди лиц без СД [3]). Таким образом, СД в целом и СД2 в частности являются масштабными проблемами современного общества.

Метформин – препарат первой линии терапии СД2 / Metformin: a first-line drug for DM2 therapy

Метформин является основным сахароснижающим препаратом для пациентов с СД2, относящимся к группе бигуанидов. Он подавляет продукцию глюкозы печенью, снижает инсулинорезистентность жировой и мышечной тканей, а также всасывание глюкозы кишечником. Метформин рекомендовано использовать на всем протяжении лечения больных СД2 при условии отсутствия противопоказаний и оптимальной переносимости [3]. Этот препарат зачастую применяется в комбинации с другими сахароснижающими средствами и обладает хорошей сочетаемостью с большинством используемых в настоящее время лекарств.

К основным достоинствам метформина относятся низкий риск гипогликемии, улучшение липидного профиля, снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с СД2 и ожирением [8], а также развития СД2 у лиц с преддиабетом [9, 10]. Метформин не вызывает увеличения массы тела, что особенно важно для пациентов с СД2, и снижает смертность от всех причин, включая сердечно-сосудистые [11, 12].

Сам по себе метформин не является нефротоксичным препаратом, однако с учетом его выведения почками применение метформина у пациентов с нарушением функции почек ограничено.

Этот препарат допустим для приема при хронической болезни почек (ХБП) средней степени тяжести (клиренс креатинина 45–59 мл/мин). Если клиренс креатинина составляет 45 мл/мин и ниже, инструкцией по применению метформина предписывается немедленно прекратить прием препарата. На этот счет национальные клинические рекомендации разнятся. Так, рекомендации британского Национального института передового опыта в области здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предписывают прекращение приема метформина при значении клиренса креатинина менее 30 мл/мин и корректировку дозы при значении менее 45 мл/мин [13]. Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association, ADA) с 2012 г. поддерживает позицию NICE [14], Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) рекомендует избегать приема метформина при ХБП 4-й и 5-й стадий [15].

Следует обратить внимание на то, что в 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (USA Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало для определения возможности назначения метформина использовать вместо концентрации креатинина в сыворотке крови другой показатель – скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Причина заключается в том, что СКФ, в отличие от концентрации креатинина, является комплексным показателем и обеспечивает лучшую оценку функции почек у пациентов с признаками ее снижения [16].

Таким образом, до недавнего времени было рекомендовано не назначать метформин пациентам с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Однако на основании крупного обзора, опубликованного в Journal of the American Medical Association, можно утверждать, что возможно назначение метформина в сниженной дозе (не превышающей 1000 мг/сут) пациентам с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (ХБП стадии 3А) при условии, что функция почек стабильна [17]. В соответствии с этими данными FDA инициировало пересмотр рекомендаций по применению метформина: этот препарат противопоказан больным с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², а пациентам с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² он не рекомендован, но более не противопоказан [16]. Действительно, по мере появления в литературе свидетельств того, что существующие ограничения слишком строги [14], зазвучали призывы смягчить их для того, чтобы расширить использование этого важного препарата у пациентов с умеренной, но стабильной ХБП [18–20], что и происходит в настоящее время.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты: риски при применении на фоне приема метформина / Iodine-containing contrast agents: risks when used while taking metformin

На данный момент для клинического применения доступны четыре класса йодсодержащих контрастных препаратов: высокоосмоляльные ионные мономеры, низкоосмоляльные неионные мономеры, низкоосмоляльные ионные димеры и осмоляльные неионные димеры. Различия между группами препаратов заключаются в концентрации йода и физико-химических свойствах (осмоляльность, вязкость, гидрофильность, ионный состав, pH) [21].

После внутривенного введения контрастного препарата в течение первых 2–5 мин происходит диффузия из плазмы крови во внеклеточное пространство порядка 70% препарата. Кроме того, имеет место обратная диффузия из внеклеточного пространства в плазму. Равновесие между двумя процессами устанавливается примерно через 2 ч после введения. Сразу после попадания препарата в плазму крови начинается его выведение посредством фильтрации через почечные клубочки. Реабсорбции и метаболических превращений до элиминации препарата не происходит. Почки выполняют основную роль при элиминации контраста, поскольку менее 1% введенного вещества выводится внепочечным путем (в основном через желчные пути и кишечник). Контрастный препарат наполовину выводится в течение первых 2 ч, на 75% – в течение 4 ч. У пациентов со сниженной почечной функцией время элиминации увеличивается и может длиться вплоть до нескольких недель, причем это относится как к почечной, так и к внепочечной элиминации) [21, 22].

При необходимости проведения пациентам с СД2 исследований с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастных йодсодержащих препаратов возникает проблема возможной аккумуляции метформина в тканях за счет развития функциональной почечной недостаточности. Это может привести к развитию лактатацидоза – жизнеугрожающего состояния, характеризующегося тяжелой полиорганной недостаточностью. Риск смерти при этом составляет порядка 50% при уровне лактата в сыворотке крови выше 23 мг/дл и возрастает до 75% при концентрации лактата выше 45 мг/дл и pH артериальной крови менее 7,35 (нормальное содержание лактата в сыворотке крови составляет от 4,5 до 18 мг/дл) [23]. Клинически лактатацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой.

Частота развития лактатацидоза является спорным вопросом. Согласно некоторым литературным данным, частота лактатацидоза (количество случаев на 100 тыс. пациенто-лет) составляет от 9,7 до 16,9 в общей популяции, 9 случаев – среди больных СД2, не получающих лечение бигуанидами [24], от 0 до 30 случаев – среди пациентов, получающих лечение метформином [25, 26]. Еще одно крупное исследование выявило частоту развития лактатацидоза 47 случаев на 100 тыс. пациенто-лет. Однако у 69% пациентов с подобным осложнением имелся по крайней мере один дополнительный фактор риска кроме ХБП, а у 75% отмечалась острая почечная недостаточность [27]. В последнее время установлено, что суммарная частота лактатацидоза у пациентов, получающих метформин, очень низкая – примерно 3 случая на 100 тыс. пациенто-лет и 1,5 случая со смертельным исходом на 100 тыс. пациенто-лет) [16].

Нет никаких доказательств того, что у пациентов с нормальной функцией почек применение метформина связано с повышенным риском лактатацидоза [17]. У больных с нарушенной функцией почек есть риск развития лактатацидоза ввиду замедления выведения метформина, однако ни его концентрация, ни концентрация лактата в сыворотке крови прогностически не ассоциированы со смертностью среди пациентов с СД2 и лактатацидозом, леченных метформином. Их смертность, по-видимому, была связана с другими осложнениями [28]. Важно, что концентрация метформина в сыворотке крови, как оказалось, не влияет на повышение концентрации лактата [29]. Таким образом, частота развития лактатацидоза признается низкой, концепция причинно-следственной связи между применением метформина и лактатацидозом подвергается серьезным сомнениям. С учетом многочисленных преимуществ метформина в отношении снижения микро- и макрососудистых осложнений СД2 и смертности его широкое применение у таких пациентов обоснованно и в большинстве случаев безопасно.

Исходя из вышеизложенного, повышенное внимание перед проведением рентгеноконтрастных исследований требуется пациентам с СД2 и сниженной функцией почек, о чем свидетельствуют рекомендации Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) по безопасности контрастных средств. Версии данного документа разных лет отличаются в отношении рекомендаций по проведению рентгеноконтрастных исследований у пациентов на фоне приема метформина. Сравнительный анализ рекомендаций 1999, 2015 и 2018 гг. представлен в таблице 1 [30–33].

**Различия версий Рекомендаций ESUR по безопасности контрастных средств от 1999, 2015 и 2018 гг.
в отношении проведения плановых рентгеноконтрастных исследований [30–33]**

Table 1

**Differences in versions of the ESUR recommendations on the safety of contrast media from 1999, 2015 and 2018
in relation to routine radiopaque examinations [30–33]**

Функция почек / Kidney function	Год / Year		
	1999	2015	2018
В норме / Normal	Прекратить прием MF в момент исследования, возобновить через 48 ч при условии неизменного уровня креатинина / Stop MF intake during study, resume after 48 hours, provided the creatinine level remains unchanged	Продолжать прием MF / Continue MF intake	Продолжать прием MF / Continue MF intake
Снижена / Decreased	Прекратить прием MF за 48 ч до исследования, возобновить через 48 ч при условии неизменного уровня СКФ / Stop MF intake 48 hours before study, resume after 48 hours, provided the GFR level remains unchanged	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² : продолжать прием MF // GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m ² : continue MF intake	СКФ >30 мл/мин/1,73 м ² , без эпизодов ОПП в анамнезе, при в/в введении или в/а введении со вторичным прохождением контраста через почечные артерии: продолжать прием MF // GFR >30 ml/min/1.73 m ² , without a history of AKI episodes, with i/v injection or i/a injection with secondary contrast passage through renal arteries: continue MF intake
		СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ² : при в/в введении контраста и СКФ > 45 мл/мин/1,73 м ² продолжать прием MF; при в/а введении контраста и при в/в введении и СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² прекратить прием MF за 48 ч до исследования и возобновить через 48 ч после него при условии неизменной СКФ // GFR 30–59 ml/min/1.73 m ² : with i/v contrast injection and GFR >45 ml/min/1.73 m ² , continue MF intake; with i/a contrast injection and i/v injection and GFR 30–44 ml/min/1.73 m ² , stop MF intake 48 hours before examination and resume 48 hours after it, if GFR level remains unchanged	а) СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² при в/в введении или в/а введении со вторичным прохождением контраста через почечные артерии; б) при в/а введении с первичным прохождением контраста через почечные артерии; в) с признаками ОПП: прекратить прием MF в момент исследования, возобновить через 48 ч после него при условии неизменной СКФ // (a) GFR <30 ml/min/1.73 m ² with i/v contrast injection or v/a injection with secondary contrast passage through renal arteries; (b) with v/a injection with primary contrast passage through renal arteries; (c) with AKI signs: cancel MF intake during examination and resume after 48 hours after it, if GFR level remains unchanged
		СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² или с сопутствующим заболеванием, вызывающим нарушение функции печени или гипоксию: прием MF противопоказан, следует избегать рентгеноконтрастных исследований // GFR <30 ml/min/1.73 m ² or with comorbid disease causing liver dysfunction or hypoxia: MF intake is contraindicated, contrast studies should be avoided	СКФ >30 мл/мин/1,73 м ² , без эпизодов ОПП в анамнезе, при в/в введении или в/а введении со вторичным прохождением контраста через почечные артерии: продолжать прием MF // GFR >30 ml/min/1.73 m ² , without a history of AKI episodes, with i/v injection or i/a injection with secondary contrast passage through renal arteries: continue MF intake

Примечание. MF (metformin) – метформин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; в/в – внутривенное; в/а – внутриартериальное; ОПП – острое повреждение почек.

Note. MF – metformin; GFR – glomerular filtration rate; i/v – intravenous; i/a – intra-arterial; AKI – acute kidney injury.

Последний пересмотр рекомендаций от 2018 г. основан на данных анализа, проведенного FDA [16], а также на рекомендациях некоторых крупных национальных обществ – Радиологического общества Нидерландов (Radiological Society of the Netherlands, RSTN) [34] и Американской коллегии радиологии (American College of Radiology, ACR) [35]. Также в этой связи представляет интерес крупный систематический анализ, проведенный S.K. Goergen et al. [36], в который вошло 5 актуальных клинических рекомендаций: ACR [35], Королевской коллегии радиологов Австралии и Новой Зеландии (Royal Australian and New Zealand College of Radiologists, RANZCR) [37], британской Королевской коллегии радиологов (Royal College of Radiologists, RCR) [38], Канадской ассоциации радиологов (Canadian Association of Radiologists, CAR) [39], ESUR [32]. Оказалось, что существующие клинические рекомендации противоречивы в отношении порядка введения контрастных препаратов пациентам, принимающим метформин: нет консенсуса по поводу необходимости и длительности его отмены, а также сроков повторного определения функции почек после исследования. Кроме того, в целом не ясно, эффективна ли отмена приема метформина для снижения риска лактатацидоза [39].

Обращает на себя внимание снижение количества ограничений в отношении проведения рентгеноконтрастных исследований у пациентов с СД2, принимающих метформин, в двух последних версиях рекомендаций ESUR по сравнению с более старой версией. Кроме того, в версии 1999 г. присутствует рекомендация по определению уровня креатинина в плазме крови у всех пациентов с СД2 [31], принимающих метформин, перед проведением рентгеноконтрастного исследования; в версиях 2015 г. [30] и 2018 г. [32] такая рекомендация отсутствует.

В российских клинических рекомендациях поддерживается общемировая тенденция по смягчению ограничений использования контрастных препаратов на фоне приема метформина. Рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы от 2019 г. «Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике» по этому вопросу аналогичны рекомендациям ESUR версии 2018 г. [40]. В проекте российских клинических рекомендаций по безопасному применению контрастных средств от 2022 г. требования также аналогичны рекомендациям ESUR версии 2018 г. [41].

Применение рентгеноконтрастных препаратов на фоне приема метформина / Using contrast agents during metformin intake

Инструкции по медицинскому применению различных рентгеноконтрастных препаратов в отношении введения препарата на фоне

приема метформина нередко разнятся. С учетом особенностей российского законодательства (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств») инструкция к лекарственному препарату обладает приоритетом над клиническими рекомендациями. В законе установлено, что «при выборе целей использования контрастного средства, показаний к его введению и противопоказаний, дозировки следует в первую очередь ориентироваться на прилагаемую к нему или опубликованную в справочных изданиях (бумажных или сетевых) «Инструкцию по применению», поэтому в спорных ситуациях следует ориентироваться именно на последнюю.

В настоящее время большинство контрастных средств имеют в инструкции указание на то, что применение препарата у пациентов с диабетической нефропатией, принимающих метформин, может приводить к преходящему нарушению функции почек и развитию лактатацидоза. Тем не менее в отношении больных СД2 с сохраненной функцией почек есть разночтения. Если для таких препаратов, как йогексол, йодиксанол, йомипрол, рекомендовано продолжение терапии метформином в обычном режиме, то для других предлагается делать перерыв в приеме метформина.

В целом контрастные препараты по принципу применения у пациентов с СД2 на фоне длительной терапии метформином можно условно разделить на три группы:

- 1) требуется отмена метформина за 48 ч до исследования с возобновлением его приема не ранее чем через 48 ч после исследования (при условии неизменного уровня СКФ) – некоторые производители йогексола и йодиксанола, йоверсол, йопамизол, йобитридол;

- 2) необходимость временной отмены метформина определяется уровнем СКФ и способом введения контрастного препарата (внутривенный, внутриаартериальный) – некоторые производители йогексола и йодиксанола, йомепрол;

- 3) нет конкретных указаний в отношении уровня СКФ, однако указано, что контрастные препараты у пациентов с СД2, принимающих метформин, повышают риск развития почечной недостаточности, поэтому необходимо применять их с осторожностью и при условии адекватной гидратации пациентов – производители йопромида.

Подробная характеристика рентгеноконтрастных препаратов с информацией о введении на фоне приема метформина и необходимости измерения уровня креатинина до исследования на основании данных, представленных в свежих редакциях инструкций по медицинскому применению препаратов, представлена в таблице 2 [42].

Таблица 2 (начало)

Сравнительная характеристика контрастных препаратов в отношении введения на фоне приема метформина [42]

Table 2 (beginning)

Comparative characteristics of contrast agents in relation to injection while taking metformin [42]

ТН (владелец РУ) / TN (RC holder)	Дата последней редакции / Last revision date	Характеристика / Characteristic	Использование КС у пациентов с СД2, принимающих MF / Using contrast agents in DM2 patients taking MF	Креатинин* / Creatinine*
Йогексол / Iohexol				
Омнипак® (ДжиИ Хэлскеа АС, Норвегия) / Omnipaque® (GE Healthcare AS, Norway)	02.08.2023	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	– СКФ >60 мл/мин/1,73 м ² : прием MF в обычном режиме – СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ² : при СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м ² и в/в введении КС – прием MF в обычном режиме; при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² , в/в введении КС, при в/а введении КС – отмена MF за 48 ч и возобновление через 48 ч // – GFR >60 мл/мин/1,73 м ² : MF intake as usual – GFR 30–59 мл/мин/1,73 м ² : with GFR ≥45 ml/min/1.73 m ² and i/v CA injection, MF intake as usual; with GFR 30–44 ml/min/1.73 m ² , i/v CA injection, with i/a CA injection, MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Нет / No
Юнигексол® (Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия) / Unihexol® (Unique Pharmaceutical Laboratories, India)	09.01.2023	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йогексол-АКОС® (ПАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов «Синтез», Россия) / Iohexol-Akos® (Kurgan Joint-Stock Company of medical preparations “Synthesis”, Russia)	21.11.2023	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йогексол-Алиум® (ООО «Производственная фармацевтическая компания «Алиум», Россия) / Iohexol-Alium® (Alium Manufacturing Pharmaceutical Company LLC, Russia)	18.01.2021	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Рингаскан® (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) / Ringaskan® (Pharmasintez- Tyumen LLC, Russia)	10.03.2020	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йогексол® (ООО «ФармАТ», Россия) / Iohexol® (PharmAT LLC, Russia)	05.06.2019	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes

Йогексол-Бинергия® (АО «Бинергия», Россия) / Iohexol-Binergia® (Binergia JSC, Russia)	12.03.2018	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Нискан® (ООО «Джодас Экспоим», Россия) / Nioskan® (Jodas Exproim LLC, Russia)	31.05.2022	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йогексол® (ООО «Велфарм», Россия) / Iohexol® (Velpharm LLC, Russia)	28.06.2022	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йогексол® ТР (ООО «МОСФАРМ», Россия) / Iohexol® TR (MOSFARM LLC, Russia)	05.12.2023	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йогексол® (ООО «Фирма «ВИПС-МЕД», Россия) / Iohexol® (VIPS-MED Company LLC, Russia)	22.09.2021	Неионный низкоосмолярный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йодиксанол® / Iodixanol				
Йодиксанол® (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) / Iodiscan® (Pharmasintez-Tyumen LLC, Russia)	13.12.2023	Неионный изоосмолярный / Nonionic iso-osmolar	<ul style="list-style-type: none"> СКФ >60 мл/мин/1,73 м²: прием MF в обычном режиме СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²: при СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м², в/в введении КС – прием MF в обычном режиме; при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и в/в введении КС, при в/а введении КС – отмена MF за 48 ч и возобновление через 48 ч // GFR >60 мл/мин/1,73 м²: MF intake as usual GFR 30–59 мл/мин/1,73 м²: with GFR ≥45 ml/min/1.73 m², i/v CA injection – MF intake as usual; with GFR 30–44 ml/min/1.73 m² and i/v CA injection, with i/a CA injection, MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after 	Да / Yes
Йодиксанол® (ООО «БИСЕРНО», Россия) / Iodixanol® (BISERNO LLC, Russia)	18.02.2022	Неионный изоосмолярный / Nonionic iso-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йодиксанол® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) / Iodixanol® (PROMOMED RUS LLC, Russia)	27.05.2021	Неионный изоосмолярный / Nonionic iso-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йодиксанол®-ЮНИК (Юник Фармасьюткал Лабораториз, Индия) / Iodixanol®-Unique (Unique Pharmaceutical Laboratories, India)	28.06.2023	Неионный изоосмолярный / Nonionic iso-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes
Йодиксанол® (ООО «Джодас Экспоим», Россия) / Iodixanol® (Jodas Exproim LLC, Russia)	17.01.2022	Неионный изоосмолярный / Nonionic iso-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (end)

ТН (владелец РУ) / TN (RC holder)	Дата последней редакции / Last revision date	Характеристика / Characteristic	Использование КС у пациентов с СД2, принимающих MF / Using contrast agents in DM2 patients taking MF	Креатинин* / Creatinine*
Визипак® (Джии Хэлскеа АС, Норвегия) / Visipaque® (GE Healthcare AS, Norway)	10.11.2023	Неионный изоосмоляльный / Nonionic iso-osmolar	– СКФ >60 мл/мин/1,73 м ² : прием в обычном режиме – СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ² : при СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м ² , в/в введении КС – прием MF в обычном режиме; при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² и в/в введении КС, при в/в введении КС – отмена MF за 48 ч и возобновление через 48 ч // – GFR >60 мл/мин/1,73 м ² : MF intake as usual – GFR 30–59 мл/мин/1,73 м ² : with GFR ≥45 мл/мин/1,73 м ² , i/v contrast injection – MF intake as usual; with GFR 30–44 мл/мин/1,73 м ² and i/v contrast injection, with i/a contrast injection, MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Нет / No
Йоверсол® / Ioversolum				
Йоверсол® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) / Ioversolum® (PROMOMED RUS LLC, Russia)	06.12.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йоверскан® (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) / Ioverskan® (OOO Pharmsintez-Tyumen LLC, Russia)	18.09.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Оптирей® (Либел-Фларсхейм Компани ЛЛС, США) / Optiray® (Liebel-Flarsheim Company, USA)	22.08.2018	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йомерон® / Iomeron				
Йомерон® (Бракко Свисс СА, Швейцария) / Iomeron® (Bracco Swiss SA, Switzerland)	10.05.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	– При в/в введении КС: отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч – При в/в введении пациентам с нарушенной функцией почек: отмена MF в момент исследования, возобновление не ранее чем через 48 ч при условии неизменной СКФ – При в/в введении пациентам с нормальной функцией почек: прием MF в обычном режиме // – With i/a CA injection: MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after – With i/v CA injection to patients with impaired renal function: MF is canceled at the time of examination and resumed no earlier than 48 hours after it, if GFR level remains unchanged – With i/v CA injection to patients with normal renal function: MF intake as usual	Нет / No
Йопамидол® / Iopamidol				
Йопамискан® (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) / Iopamiscan® (Pharmsintez-Tyumen LLC, Russia)	19.07.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes

Йопамидол® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) / Iopamidol® (PROMOMED RUS LLC, Russia)	13.06.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йопамидол® (ООО «МОСФАРМ», Россия) / Iopamidol® (MOSFARM LLC, Russia)	19.04.2021	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йопамидол® Юник (Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия) / Iopamidol® - Unique (Unique Pharmaceutical Laboratories, India)	28.06.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йопамидол® (ООО «Джодас Экспоим», Россия) / Iopamidol® (Jodas Exproim LLC, Russia)	09.06.2020	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Сканлюкс® 370 (Санохемия Фармацевтика АГ, Австрия) / Scanlux® 370 (Sanochemia Pharmazeutika AG, Austria)	29.12.2016	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йопамиро® (Бракко С.п.А., Италия) / Iopamiro® (Bracco S.p.A., Italy)	02.12.2010	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление после полной стабилизации функции почек / MF is canceled 48 hours before and resumed after complete stabilization of kidney function	Да / Yes
Йопромид / Iopromide				
Йопромид® (ООО «Химико-фармацевтический концерн «МИР», Россия) / Iopromide® (Chemical and Pharmaceutical Concern "MIR" LLC, Russia)	11.05.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Возможно повышение риска развития почечной недостаточности, применять с осторожностью / Increased risk of kidney failure is possible, use with caution	Нет / No
Йопроскан® (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) / Ioproskan® (Pharmasintez-Tyumen LLC, Russia)	17.11.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Возможно повышение риска развития почечной недостаточности, применять с осторожностью / Increased risk of kidney failure is possible, use with caution	Нет / No
Йопромид® -ТЛ (ООО «Технология лекарств», Россия) / Iopromide® -TL (Technology of Medicines LLC, Russia)	23.04.2018	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Возможно повышение риска развития почечной недостаточности, применять с осторожностью / Increased risk of kidney failure is possible, use with caution	Нет / No
Йопромид® ТР (ООО «МОСФАРМ», Россия) / Iopromide® TR (MOSFARM LLC, Russia)	10.12.2020	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Возможно повышение риска развития почечной недостаточности, применять с осторожностью / Increased risk of kidney failure is possible, use with caution	Нет / No
Йопромид® (ООО «Джодас Экспоим», Россия) / Iopromide® (Jodas Exproim LLC, Russia)	19.01.2021	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Возможно повышение риска развития почечной недостаточности, применять с осторожностью / Increased risk of kidney failure is possible, use with caution	Нет / No
Ультравист® (Байер АГ, Германия) / Ultravist® (Bayer AG, Germany)	26.09.2023	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Возможно повышение риска развития почечной недостаточности, применять с осторожностью / Increased risk of kidney failure is possible, use with caution	Нет / No
Йобитридол / Iobitridolum				
Ксенетикс® (Гербе, Франция) / Xenetix® (Guerbet, France)	27.12.2022	Неионный низкоосмоляльный / Nonionic low-osmolar	Отмена MF за 48 ч, возобновление через 48 ч / MF is canceled 48 hours before and resumed 48 hours after	Да / Yes

Примечание. ТН – торговое наименование; РУ – регистрационное удостоверение; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; MF (metformin) – метформин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; в/в – внутривенно; в/а – внутриаартериально; КС – контрастное средство. * Необходимость определения уровня креатинина перед исследованием.

Note. TN – trade name; RC – registration certificate; DM2 – type 2 diabetes mellitus; MF – metformin; GFR – glomerular filtration rate; i/v – intravenous; i/a – intra-arterial. * The need to determine creatinine levels before examination.

Помимо необходимости и продолжительности перерыва в приеме метформина между инструкциями по применению различных рентгеноконтрастных препаратов есть разночтения в вопросе о том, необходимо ли определение уровня креатинина перед проведением исследования. Так, согласно инструкции к препарату, необходимо получить точную информацию о пациенте, включая лабораторные данные (уровень креатинина в сыворотке крови, электрокардиограмма, аллергия в анамнезе и наличие беременности) перед введением некоторых препаратов йогексола и йодиксанола, йоверсола, йопамидола, йобитридола. В случаях введения препаратов Омнипак® (йогексол), Визипак® (йодиксанол), йомепрола и йопромида такое требование в инструкции отсутствует. Фактор необходимости определения уровня креатинина в крови перед исследованием является терапевтически и экономически значимым для лечебного учреждения, поскольку влечет за собой возможную задержку при проведении исследования ввиду необходимости выполнения дополнительной процедуры. В соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь в экстренной форме оказывается медицинской организацией и медицинскими работниками гражданину безотлагательно и отказ в ее оказании не допускается. Отсрочка оказания экстренной медицинской помощи может привести к ухудшению состояния пациента, угрозе его жизни и здоровью.

Таким образом, в настоящее время пока не достигнут консенсус в отношении применения различных рентгеноконтрастных препаратов у пациентов с СД2 на фоне приема метформина. Оптимальной стратегией для клиницистов является проверка инструкции для каждого конкретного препарата перед применением, а также грамотное информирование пациента о необходимости, целях и сроках проведения различных медицинских процедур.

Экстренные рентгеноконтрастные исследования: особенности и риски / Emergency radiopaque examinations: features and risks

Вышеприведенные рекомендации по отмене метформина перед проведением рентгеноконтрастных исследований выполнимы в условиях проведения плановой процедуры, однако зачастую создаются ситуации, когда требуются экстренные исследования, и в этом случае заранее прекратить прием метформина невозможно.

В недавнем исследовании было показано, что в случае острого инфаркта миокарда и необходимости чрескожного коронарного вмешательства безопасно проводить последнее на фоне непрерывного приема метформина. Применение метформина до госпитализации не сопровождалось увеличением риска развития повреждения почек после ангиографии; кроме того, его прием за пределами первых 48 ч после чрескожного коронарного вмешательства не сопровождался повышением

Таблица 3

Различия версий рекомендаций ESUR по безопасности контрастных средств от 1999, 2015 и 2018 гг. в отношении проведения экстренных рентгеноконтрастных исследований [30–33]

Table 3

Differences in versions of the ESUR recommendations on the safety of contrast media from 1999, 2015 and 2018 in relation to emergency radiopaque examinations [30–33]

Функция почек / Kidney function	Год / Year		
	1999	2015	2018
В норме / Normal	Проводить исследование / Conduct examination		
Снижена / Degreased	Прекратить прием MF в момент исследования, провести гидратацию пациента (от 100 мл/ч теплого питья или в/в физиологического раствора в течение 24 ч после исследования), мониторировать функцию почек // Cancel MF intake at the time of the examination, hydrate the patient (from 100 ml/h of warm drink or i/v saline solution for 24 hours after examination), monitor kidney function	Прекратить прием MF в момент исследования, возобновить через 48 ч после него при условии неизменной функции почек / Cancel MF intake at the time examination, resume 48 hours after it, if renal function remains unchanged	Прекратить прием MF в момент исследования, возобновить через 48 ч после него при условии неизменной функции почек / Cancel MF intake at the time examination, resume 48 hours after it, if renal function remains unchanged

Примечание. MF (metformin) – метформин; в/в – внутривенно.

Note. MF – metformin; i/v – intravenous.

уровня лактата и клинически значимыми изменениями pH [43]. Другие авторы подтверждали ранее, что для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST непрерывная терапия метформином после проведения чрескожного коронарного вмешательства не вносила вклад в повышение риска развития острого почечного повреждения и не вызывала лактацидоза [44]. Есть сведения о том, что безопасно продолжать терапию метформином у пациентов с СД2 с сохранной или умеренно сниженной (СКФ больше 60 мл/мин/1,73 м²) функцией почек и сохранной фракцией выброса левого желудочка в случае проведения плановой коронароангиографии [45].

Таким образом, имеются данные о безопасности продолжения терапии метформином при проведении рентгеноконтрастных исследований, однако эту позицию в настоящее время поддерживает меньшинство производителей контрастных препаратов. Такие ограничения могут привести к негативным для пациента последствиям с учетом того, что метформин является препаратом первой линии длительной терапии СД2: его замена на другие средства (в частности, на инсулин) может увеличить риски нежелательных последствий [43]. В клинических рекомендациях ESUR разных лет также не прослеживается тенденция к смягчению требований по отмене метформина при проведении экстренных рентгеноконтрастных исследований (табл. 3).

Заключение / Conclusion

Метформин активно применяется для лечения пациентов с СД2, и его безопасность в настоящее время хорошо изучена. Тем не менее существуют ограничения в приеме препарата на фоне проведения рентгеноконтрастных исследований ввиду наличия риска развития лактацидоза, который является жизнеугрожающим состоянием.

Многочисленные исследования показали, что риск развития лактацидоза сравнительно низок и в большинстве случаев связан не с терапией метформином как таковой, а скорее с сопутствующими заболеваниями. С учетом этого клинические рекомендации постепенно становятся менее ограничительными в отношении необходимости временной отмены метформина при проведении рентгеноконтрастных исследований.

Однако в настоящее время среди производителей контрастных препаратов пока не достигнут консенсус в отношении того, необходимо ли делать перерыв в приеме метформина при выполнении рентгеноконтрастного исследования и в каком режиме, а также по ряду других сопутствующих вопросов, поэтому в каждой конкретной ситуации следует ориентироваться на инструкцию к препарату, одобренную Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Литература

1. Синицын В.Е., Филатова Д.А., Мершина Е.А. Контраст-индуцированное острое почечное повреждение: современное состояние вопроса. Медицинская визуализация. 2022; 26(1): 27–39. <https://doi.org/10.24835/10.24835/1607-0763-1088>.
2. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Контрастные средства для лучевой диагностики: руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 672 с.
3. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (дата обращения 20.01.2024).
4. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia> (дата обращения 13.01.2024).
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (дата обращения 13.01.2024).
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. Сахарный диабет. 2021; 24 (1S): 1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104–12. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
8. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2010; 8(3): 327–37. <https://doi.org/10.2174/157016110791112359>.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler S, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346(6): 393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
10. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf M, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 12(12): CD008558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2>.
11. Kooy A, de Jager J, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2009; 169(6): 616–25. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.20>.
12. Eurich DT, McAlister F, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ. 2007; 335(7618): 497. <https://doi.org/10.1136/bmj.39314.620174.80>.

13. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678628/> (дата обращения 14.01.2024).
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140–9. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>.
15. Bhattacharyya OK, Estey E, Cheng A. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician*. 2009; 55(1): 39–43.
16. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JB, et al. Metformin use in patients with historical contraindications or precautions. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409374/> (дата обращения 14.01.2024).
17. Inzucchi SE, Lipska K, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014; 312(24): 2668–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>.
18. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract*. 2011; 118(4): c380–3. <https://doi.org/10.1159/000323739>.
19. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrol Carlton Vic*. 2010; 15(4): 412–8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01328.x>.
20. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011; 34(6): 1431–7. <https://doi.org/10.2337/dc10-2361>.
21. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol*. 2001; 11(7): 1267–75. <https://doi.org/10.1007/s003300000729>.
22. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*. 1997; 204(2): 297–312. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.2.9240511>.
23. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1488–97. <https://doi.org/10.1177/1060028013505428>.
24. Brown J, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21(10): 1659–63. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.10.1659>.
25. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31(11): 2086–91. <https://doi.org/10.2337/dc08-1171>.
26. Nyirenda M, Sandeep T, Grant I, et al. Severe acidosis in patients taking metformin – rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med*. 2006; 23(4): 432–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01813.x>.
27. van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther*. 2011; 36(3): 376–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2010.01192.x>.
28. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999; 20(4): 377–84. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920040-00006>.
29. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med*. 1999; 16(8): 692–6. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00115.x>.
30. Руководство Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) по безопасности контрастных средств. 9.0. URL: https://telemedai.ru/documents/esur_90_bezopasnost_kontrastnykh_sredstv (дата обращения 14.01.2024).
31. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol*. 1999; 9(4): 738–40. <https://doi.org/10.1007/s0033000050746>.
32. ESUR guidelines on contrast agents 10.0. URL: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/> (дата обращения 11.01.2024).
33. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018; 28(7): 2856–69. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5247-4>.
34. Radiological Society of the Netherlands. Guideline. Safe use of contrast media. Part 1. 2017. URL: https://radiologen.nl/system/files/bestanden/documenten/guideline_safe_use_of_contrast_media_part_1_full_english_1nov2017.pdf (дата обращения 11.01.2024).
35. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media. 2023. URL: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf (дата обращения 12.01.2024).
36. Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Guidelines for metformin hydrochloride and intravascular contrast media. 2003.
37. Royal College of Radiologists. Standards for iodinated intravascular contrast agent administration to adult patients. URL: [https://www.bsgar.org/static/uploads/BFCR\(10\)4_Stand_contrast\(3\).pdf](https://www.bsgar.org/static/uploads/BFCR(10)4_Stand_contrast(3).pdf) (дата обращения 21.01.2024).
38. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J*. 2007; 58(2): 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2012.11.002>.
39. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology*. 2010; 254(1): 261–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090690>.
40. Гомболевский В.А., Лайпан А.Ш., Бадюл М.И. и др. Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике. Методические рекомендации. 2-е изд. М.; 2019.
41. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Шимановский Н.Л. Безопасное использование контрастных средств в лучевой диагностике: методические рекомендации. М.; 2022.
42. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 16.01.2024).
43. Коротина М.А., Починка И.Г., Стронгин Л.Г. Безопасность применения метформина при рентгенологических исследованиях с использованием йодсодержащих контрастных препаратов у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах. 2023; 1: 41–7.

44. Yu Q, Zhu JJ, Liu WX. Effect of continuous use of metformin on kidney function in diabetes patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 187. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01474-5>.

45. Oktay V, Çıralı I, Sinan US, et al. Impact of continuation of metformin prior to elective coronary angiography on acute contrast nephropathy in patients with normal or mildly impaired renal functions. *Anatol J Cardiol.* 2017; 18(5): 334–9. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.7836>.

References

1. Sinitsin VE, Filatova DA, Merzhina EA. Contrast-induced acute renal injury: the modern state of issue. *Medical Visualization.* 2022; 26(1): 27–39 (in Russ). <https://doi.org/10.24835/10.24835/1607-0763-1088>.
2. Karmazanovskiy GG, Shimanovskiy NL. Contrast agents for radiation diagnostics: a guide. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022: 672 pp (in Russ).
3. Russian Association of Endocrinologists. Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical guidelines. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (in Russ) (accessed 20.01.2024).
4. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia> (accessed 13.01.2024).
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (accessed 13.01.2024).
6. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU (Eds). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus.* 2021; 24(1S): 1–148 (in Russ). <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
7. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016; 19(2): 104–12 (in Russ). <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
8. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8(3): 327–37. <https://doi.org/10.2174/157016110791112359>.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler S, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
10. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf M, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12(12): CD008558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2>.
11. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2009; 169(6): 616–25. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.20>.
12. Eurich DT, McAlister F, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007; 335(7618): 497. <https://doi.org/10.1136/bmj.39314.620174.80>.
13. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678628/> (accessed 14.01.2024).
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(1): 140–9. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>.
15. Bhattacharyya OK, Estey E, Cheng A. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician.* 2009; 55(1): 39–43.
16. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JB, et al. Metformin use in patients with historical contraindications or precautions. 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409374/> (accessed 14.01.2024).
17. Inzucchi SE, Lipska K, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014; 312(24): 2668–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>.
18. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract.* 2011; 118(4): c380–3. <https://doi.org/10.1159/000323739>.
19. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrol Carlton Vic.* 2010; 15(4): 412–8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01328.x>.
20. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011; 34(6): 1431–7. <https://doi.org/10.2337/dc10-2361>.
21. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2001; 11(7): 1267–75. <https://doi.org/10.1007/s003300000729>.
22. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204(2): 297–312. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.2.9240511>.
23. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(11): 1488–97. <https://doi.org/10.1177/1060028013505428>.
24. Brown J, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21(10): 1659–63. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.10.1659>.
25. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31(11): 2086–91. <https://doi.org/10.2337/dc08-1171>.
26. Nyirenda M, Sandeep T, Grant I, et al. Severe acidosis in patients taking metformin – rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med.* 2006; 23(4): 432–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01813.x>.

27. van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther.* 2011; 36(3): 376–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2010.01192.x>.
28. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf.* 1999; 20(4): 377–84. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920040-00006>.
29. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med.* 1999; 16(8): 692–6. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00115.x>.
30. ESUR guidelines on contrast media 9.0. European Society of Urogenital Radiology, 2014: 35 pp.
31. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol.* 1999; 9(4): 738–40. <https://doi.org/10.1007/s003300050746>.
32. ESUR guidelines on contrast agents 10.0. Available at: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/> (accessed 11.01.2024).
33. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018; 28(7): 2856–69. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5247-4>.
34. Radiological Society of the Netherland. Guideline. Safe use of contrast media. Part 1. 2017. Available at: https://radiologen.nl/system/files/bestanden/documenten/guideline_safe_use_of_contrast_media_part_1_full_english_1nov2017.pdf (accessed 11.01.2024).
35. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media. 2023. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf (accessed 12.01.2024).
36. Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Guidelines for metformin hydrochloride and intravascular contrast media. 2003.
37. Royal College of Radiologists. Standards for iodinated intravascular contrast agent administration to adult patients. Available at: [https://www.bsgar.org/static/uploads/BFCR\(10\)4_Stand_contrast\(3\).pdf](https://www.bsgar.org/static/uploads/BFCR(10)4_Stand_contrast(3).pdf) (accessed 21.01.2024).
38. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol J.* 2007; 58(2): 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2012.11.002>.
39. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology.* 2010; 254(1): 261–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090690>.
40. Gombolevskiy VA, Laypan AS, Badyul MI, et al. Features of using contrast agents in radiation diagnostics. Methodological recommendations. 2nd ed. Moscow; 2019 (in Russ).
41. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Shimanovsky NL. Safe use of contrast media in radiation diagnostics: methodological recommendations. Moscow; 2022 (in Russ).
42. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (in Russ) (accessed 16.01.2024).
43. Korotina MA, Pochinka IG, Strongin LG. Safety of metformin use during radiological investigations with iodine-containing contrast media in type 2 diabetic patients. *Medical Almanac.* 2023; 1: 41–7 (in Russ).
44. Yu Q, Zhu JJ, Liu WX. Effect of continuous use of metformin on kidney function in diabetes patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 187. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01474-5>.
45. Oktay V, Çıralı I, Sinan US, et al. Impact of continuation of metformin prior to elective coronary angiography on acute contrast nephropathy in patients with normal or mildly impaired renal functions. *Anatol J Cardiol.* 2017; 18(5): 334–9. <https://doi.org/10.14744/AnatoJCardiol.2017.7836>.