



Изучение безопасности рентгеноконтрастных соединений на основании карт-извещений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в Республике Крым

Матвеев А.В.^{1,2}, Крашенинников А.Е.¹, Егорова Е.А.²

¹ АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»,

пл. Малая Сухаревская, 2, корп. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», б-р Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, 295051, Российская Федерация

Матвеев Александр Васильевич, к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»;
orcid.org/0000-0002-6636-3950

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, к. фарм. н., генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»;
orcid.org/0000-0002-7791-6071

Егорова Елена Александровна, к. фарм. н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
orcid.org/0000-0003-4012-2523

Резюме

Цель. На современном этапе развития медицины использование рентгеноконтрастных препаратов имеет тенденцию к постоянному росту и составляет ежегодно более 60 млн доз рентгеноконтрастных соединений (РКС) ежегодно. Целью исследования было изучение нежелательных реакций (НР), возникающих при применении РКС у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материал и методы. Объектами исследования стали 69 карт-извещений о НР на РКС, зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE за период 2009–2018 гг.

Результаты. Большее количество выявленных в Республике Крым случаев развития НР было обусловлено введением пациентам водорастворимых низкоосмолярных РКС для исследования почек (йогексол, йопромид, йодиксанол). Основными клиническими проявлениями являлись реакции гиперчувствительности немедленного типа. Количество НР, представляющих угрозу жизни пациента, превышало 30% от всех случаев НР, зарегистрированных в Республике Крым. В 12 случаях (17,4%) пациентам с целью купирования возникающей НР потребовалась госпитализация или продление сроков госпитализации; развитие временной нетрудоспособности вследствие НР на РКС наблюдались в 2 случаях. Меры, предпринятые с целью снижения выраженности НР, в 65 случаях (94,2%) состояли в отмене препарата и проведении медикаментозной коррекции. В 3 случаях (4,3%) развития НР подозреваемый лекарственный препарат не отменялся, однако с целью коррекции НР потребовалось введение дополнительных лекарственных средств.

Заключение. Изучение безопасности применения РКС на основании анализа карт-извещений о НР, зарегистрированных в Республике Крым в 2009–2018 гг., позволило подтвердить установленную другими исследователями тяжесть и серьезность таких реакций, что требует индивидуального подхода к выбору РКС, его дозы, а также контроля за самочувствием пациента как во время введения препаратов, так и в ближайшее время после окончания диагностических процедур с использованием РКС.

Ключевые слова: нежелательные реакции; рентгеноконтрастные соединения; контрастные средства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353>

Для корреспонденции: Егорова Елена Александровна, E-mail: elena212007@rambler.ru

Статья поступила 19.05.2020

После доработки 03.08.2020

Принята к печати 04.08.2020

Investigation of the Safety of Radiopaque Compounds Based on Notification Cards on Adverse Reactions Registered in the Republic of Crimea

Aleksandr V. Matveev^{1, 2}, Anatoliy E. Krasheninnikov¹, Elena A. Egorova²

¹ National Scientific Center of Pharmacovigilance,
Malaya Sukharevskaya pl. 2, korp. 2, Moscow, 127051, Russian Federation

² Georgievskiy Medical Academy, Vernadskiy Crimean Federal University,
bul'var Lenina, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation

Aleksandr V. Matveev, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Georgievskiy Medical Academy, Vernadskiy Crimean Federal University; Executive Director, National Scientific Center of Pharmacovigilance; orcid.org/0000-0002-6636-3950

Anatoliy E. Krasheninnikov, Cand. Pharm. Sc., General Director, National Scientific Center of Pharmacovigilance; orcid.org/0000-0002-7791-6071

Elena A. Egorova, Cand. Pharm. Sc., Associate Professor, Georgievskiy Medical Academy, Vernadskiy Crimean Federal University; orcid.org/0000-0003-4012-2523

Abstract

Objective. At the present stage of medicine development, the use of X-ray contrast agents tends to grow constantly and more than 60 million doses of radiopaque compounds (ROCs) are annually used. The objective of the study was to investigate adverse reactions (ARs) arising from the use of ROCs in patients living in the Republic of Crimea.

Material and methods. The objects of the study performed were 69 notification cards on ARs to ROCs, which were registered in the regional database (registry) of spontaneous messages called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) in 2009–2018.

Results. A larger number of cases of ARs identified in the Republic of Crimea were due to the administration of water-soluble low-osmolar ROCs (iohexol, iopromide, iodixanol) to patients for kidney examination. The main clinical manifestations were immediate hypersensitivity reactions. The number of ARs posing a threat to a patient's life exceeded 30% of all cases of ARs registered in the Republic of Crimea. Twelve patients (17.4%) required hospitalization or its prolongation to relieve an emerging AR; temporary disability due to ARs to ROCs were observed in 2 cases. The measures to reduce the severity of ARs included drug discontinuation and correction in 65 cases (94.2%). A drug suspected of causing ARs was not discontinued in 3 cases (4.3%); however, additional drugs were needed to correct the ARs.

Conclusion. Investigating the safety of ROCs on the basis of analyzing the notification cards on ARs registered in the Republic of Crimea in 2009–2018 could confirm the severity and seriousness of these reactions established by other researchers, which requires an individual approach to choosing a ROC, its dose, as well as monitoring of a patient's health status both during the administration of agents and soon after the end of diagnostic procedures using ROCs.

Keywords: adverse reactions; radiopaque compounds; contrast agents.

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

For citation: 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. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020; 101(6): 344–53 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353>

For corresponding: Elena A. Egorova, E-mail: elena212007@rambler.ru

Received May 19, 2020

Revised August 3, 2020

Accepted August 4, 2020

Введение

На современном этапе развития медицины использование рентгеноконтрастных препаратов имеет тенденцию к постоянному росту и составляет более 60 млн доз рентгеноконтрастных соединений (РКС) ежегодно. Основными направлениями использования данной группы препаратов является проведение ангиографии, урографии,

компьютерной томографии и операционных процедур [1, 2].

Современные РКС классифицируют на две группы: ионные («Урографин», «Изопак», «Тразограф», «Телебрикс», «Гексабрикс») и неионные («Ультравист», «Омнипак», «Визипак», «Оптирей») [3]. В свою очередь, в группе ионных РКС выделяют высокоосмолярные и низкоосмолярные соединения,

а в группе неионных – низкоосмолярные и изоосмолярные. Выделение данных классов РКС основано на сравнении их осмолярности (числа частиц в растворе) с осмолярностью крови, которая составляет 280 мосмоль/кг H_2O . Важно отметить, что высокая осмолярность растворов РКС приводит к нежелательным последствиям для пациента, связанным с перераспределением жидкости из эритроцитов, эндотелиальных клеток в сосудистую систему, а также с повреждением клеточных мембран и протеинов. Основными проявлениями таких изменений являются снижение артериального давления вследствие расширения сосудов, изменение вязкости крови, появление болевых ощущений при ангиографии¹. Использование низкоосмолярных рентгеноконтрастных соединений, наоборот, приводит к набуханию эритроцитов, что является причиной нарушения их функций.

Нежелательные реакции (НР), возникающие при применении РКС, могут быть ассоциированы не только с осмолярностью, но и с другими химическими свойствами препаратов (вязкость, гидрофильность, растворимость и ионность). Перечисленные физико-химические характеристики каждого из РКС обуславливают предсказуемые (дозозависимые) побочные эффекты, которые наиболее часто связаны с поражением почек, сердечно-сосудистой системы (ССС) и центральной нервной системы (ЦНС). Дозонезависимые (анафилактикоидные) НР, в свою очередь, могут быть аллергическими (обусловленными образованием комплексов антиген–антитело) и псевдоаллергическими (обусловленными высвобождением из тканей большого количества гистамина) [4].

Изучение НР, возникающих при введении РКС, необходимо не только для своевременного распознавания таких реакций, но и для осуществления мер по их своевременной профилактике.

Целью нашего исследования было изучение НР, зарегистрированных с помощью метода спонтанных сообщений, при применении РКС у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материал и методы

Объектами исследования стали карты-извещения о НР на рентгеноконтрастные соединения, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2018 гг. С целью проведения анализа было отобрано 69 случаев развития НР, возникающих при применении РКС (АТХ-код – V08).

Выявление случаев НР на препараты группы РКС проводилось с учетом кодов анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств (ЛС) Всемирной организации здравоохранения.

Оценку тяжести НР, возникающих при применении РКС, осуществляли с использованием трех основных методик: метода Карча–Лазаньи [6], балльной шкалы LDS [6] и критериев Хартвига–Зигеля [7, 8]. Согласно этим методам определяют реакции легкой, средней и тяжелой степеней, при этом по двум последним методикам отдельно выделяются летальные реакции. Анализ тяжести НР, проведенный с помощью балльной шкалы LDS, позволяет отнести НР, набравшие от 0 до 4 баллов, к НР легкой степени тяжести, от 5 до 7 баллов – к НР средней степени тяжести, 8 и более баллов – к тяжелым НР. Использование метода определения тяжести НР с помощью критериев Хартвига–Зигеля позволяет выделить 7 уровней тяжести. Реакциями легкой степени в этом случае считаются те, которые имеют уровень тяжести от 1 до 2, средней степени – от 3 до 4б, а тяжелыми – уровень 5 и выше.

Распределение всех выявленных случаев развития НР на РКС по отдельным классификационным категориям проводилось в программе MS Excel 2016 пакета Microsoft Office.

Результаты

За 2009–2018 гг. было выявлено 69 случаев НР на РКС, что составило 1,01% от общего количества зарегистрированных случаев НР на ЛС за этот период (6822 случая). Лидерами среди всех фармакологических групп по количеству случаев развития НР за соответствующий временной промежуток стали противомикробные средства для системного применения (2353 случая – 34,49%), средства, влияющие на ССС (795 случаев – 11,65%) и ЦНС (715 случаев – 10,48%).

Первым этапом исследования безопасности РКС стало изучение количества случаев НР при применении различных препаратов данной группы лекарственных средств.

Следует отметить, что метод спонтанных сообщений, используемый как основной способ контроля безопасности лекарственных средств во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, имеет несколько недостатков, одним из которых является отсутствие возможности получения данных об общем количестве пациентов, принимающих конкретный лекарственный препарат. В связи с этим оценить частоту развития НР и структуру осложнений при применении определенного ЛС не представляется возможным. Ниже будет представлено распределение зарегистрированных случаев НР по отдельным международным

¹ Коровина Н.А. Рентгеноконтрастные методы исследования в детской нефрологии (пособие для врачей). М.; 2007.

непатентованным наименованиям лекарственных препаратов.

В соответствии с общепринятой классификацией все рентгеноконтрастные препараты делят на четыре группы: рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества, рентгеноконтрастные неиодированные вещества, контрастные средства для магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастные средства для ультразвуковой диагностики [8]. В абсолютном большинстве случаев развитие НР, зарегистрированных в ARCADE, было связано с применением рентгеноконтрастных йодированных веществ (68 случаев – 98,5%). В ходе проведения анализа был выявлен также 1 случай развития НР на контрастные вещества для МРТ (1,5%). Рентгеноконтрастные йодированные соединения классифицируют на следующие группы: водорастворимые высокоосмолярные рентгеноконтрастные средства (ВВРКС) для исследования почек, водорастворимые низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства (ВНРКС) для исследования почек, гепатотропные водорастворимые рентгеноконтрастные вещества, водонерастворимые рентгеноконтрастные вещества. Распределение выявленных случаев нежелательных реакций РКС в соответствии с классификацией представлено на рисунке 1. Случаев развития НР на гепатотропные водорастворимые, а также водонерастворимые рентгеноконтрастные вещества зарегистрировано не было.

Анализ НР, обусловленных введением пациентам ВНРКС, позволил определить, что в 18 случаях (26,5% от общего количества анализируемых случаев НР на рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества в Республике Крым) развитие нежелательных последствий было ассоциировано с использованием йогексола, в 17 случаях (25%) – йопромида, в 9 случаях (13,2%) – йодиксанола. В 1 случае НР наблюдалась при введении пациентам йоверсола (рис. 2).

Одной из причин развития осложнений при использовании РКС может являться качество лекарственного препарата. В связи с этим нас заинтересовало распределение представленных действующих веществ на оригинальные и генерические препараты. Брендowym препаратом йогексола является «Омнипак», с применением которого было связано развитие 11 случаев НР (61,1% от всех случаев НР на йогексол). В 5 и 2 случаях развитие НР было ассоциировано с введением пациентам генерических препаратов йогексола «Томогексол» и «Юнипак» соответственно.

Все содержащиеся в базе данных ARCADE случаи развития НР при применении йопромида, йодиксанола и йоверсола были вызваны брендowymi препаратами «Ультравист», «Визипак» и «Оптирей» соответственно.

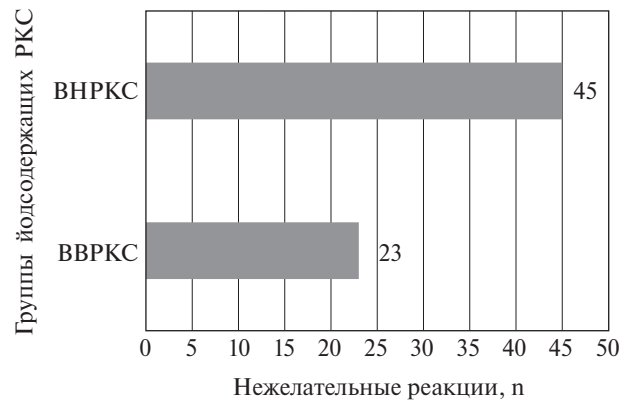


Рис. 1. Распределение случаев нежелательных реакций на рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества по количественному показателю.

РКС – рентгеноконтрастные средства; ВНРКС – водорастворимые низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства для исследования почек; ВВРКС – водорастворимые высокоосмолярные рентгеноконтрастные средства для исследования почек

Fig. 1. Distribution of adverse reactions to radiopaque iodine-containing substances by quantitative indicator.

РКС – radiopaque compounds; ВНРКС – water-soluble low-osmolar radiopaque compounds for kidney examination; ВВРКС – water-soluble high-osmolar radiopaque compounds for kidney examination

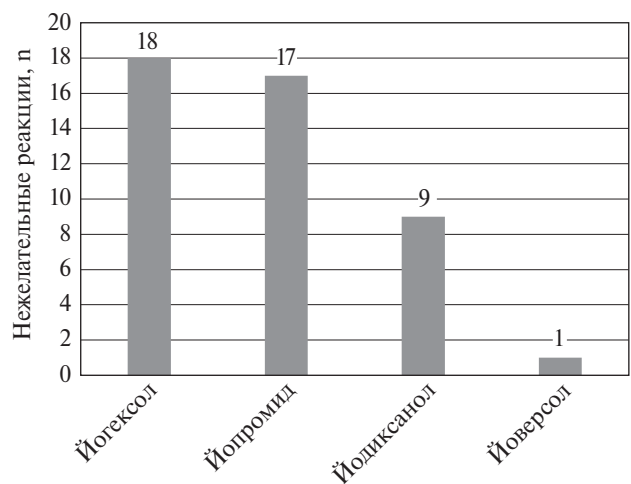


Рис. 2. Распределение случаев нежелательных реакций на водорастворимые низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства для исследования почек по количественному показателю

Fig. 2. Distribution of adverse reactions to water-soluble low-osmolar radiopaque compounds for kidney examination by quantitative indicator.

Iohexol; Iopromide; Iodixanol; Ioversol

Анализ представителей группы водорастворимых высокоосмолярных РКС позволил определить, что развитие всех выявленных при проведении исследования случаев НР было ассоциировано с применением диатризовоевой кислоты (23 случая – 33,8% от общего количества НР на рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества). Следует

отметить, что в 10 случаях НР были вызваны брендовым препаратом «Урографин», а в 13 – генерическими препаратами «Тразограф» (11 случаев) и «Триомбраз» (2 случая).

Среди контрастных веществ для МРТ однократное развитие НР было связано с применением гадопентетовой кислоты.

Изучение путей введения представленных выше препаратов позволило определить, что в 65 случаях развития НР подозреваемые ЛС были назначены внутривенно, однократные случаи НР наблюдались при внутриаартериальном, местном и пероральном применении РКС.

Дальнейший анализ был направлен на изучение возрастных категорий пациентов, среди которых наблюдались случаи развития НР на РКС. Результаты анализа показали, что большее количество зарегистрированных случаев НР на РКС наблюдалось в возрастных категориях «46–60 лет» и «61–75 лет», что могло быть связано с увеличением заболеваемости пациентов в эти возрастные периоды и необходимостью проведения различных диагностических процедур с использованием РКС. Распределение зарегистрированных в Республике Крым в 2009–2018 гг. случаев развития НР на РКС по возрастным группам продемонстрировано на рисунке 3.

Анализ распределения пациентов с проявлениями НР на РКС по полу позволил определить, что количество случаев развития НР у мужчин и женщин было практически идентично (34 и 35 случаев соответственно).

Следующим этапом работ было изучение основных показаний к применению РКС. Выявлено, что чаще всего РКС назначались пациентам с целью диагностики заболеваний мочевыводящих путей (аденома предстательной железы,

пиелонефрит, мочекаменная болезнь, рак мочевого пузыря) – 20 случаев, а также для проведения коронарографии с целью диагностики заболеваний ССС – 19 случаев. Реже РКС были назначены для выявления злокачественных новообразований легких, кишечника, почек (5 случаев). Следует отметить, что в 15 изучаемых картах-извещениях показания для назначения РКС указаны не были.

Одним из основных направлений анализа карт-извещений о НР является изучение их клинических проявлений. Выявлено, что в 32 случаях (46,4%) проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа, среди которых следует выделить серьезные НР в виде отека Квинке (4 случая) и анафилактического шока (АШ) (8 случаев), которые могут носить угрожающий жизни пациентов характер. Проявлениями аллергических реакций легкой и средней степени тяжести были мелкоочечные высыпания, гиперемия кожных покровов, а также зуд.

Проведение сравнительного анализа количества случаев развития АШ в других фармакологических группах за соответствующий временной период позволило определить, что группа РКС входит в пятерку лидеров по количеству зарегистрированных в Республике Крым случаев АШ. Среди других фармакологических групп можно выделить противомикробные препараты для системного применения (38 случаев АШ), местные анестетики (14 случаев АШ), анальгетики-антипиретики (10 случаев АШ), нестероидные противовоспалительные препараты (5 случаев АШ).

Изучение клинических проявлений в оставшихся случаях развития НР позволило выявить нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (12 случаев – 17,4%), ССС (11 случаев – 15,9%) и ЦНС (6 случаев – 8,7%). Распределение всех клинических проявлений НР, возникающих при применении РКС, представлено на рисунке 4.

Высокие показатели количества случаев развития реакций гиперчувствительности потребовали дополнительного изучения аллергологического анамнеза пациентов. Анализ данных показал, что в 57 случаях (82,6%) аллергоанамнез был неотягощен, в 9 случаях (13%) у пациентов наблюдалась лекарственная аллергия, в 2 случаях (2,9%) – смешанная, в 1 случае (1,5%) – бытовая аллергия.

Отдельное внимание было уделено изучению сопутствующих ЛС, которые были назначены пациенту одновременно с подозреваемыми рентгеноконтрастными соединениями. Определение количества сопутствующих ЛС является важной информацией для осуществления качественной оценки причинно-следственной связи между приемом препарата и возникающей НР и может рассматриваться как свидетельство полипрагматии. Результаты анализа показали, что в половине

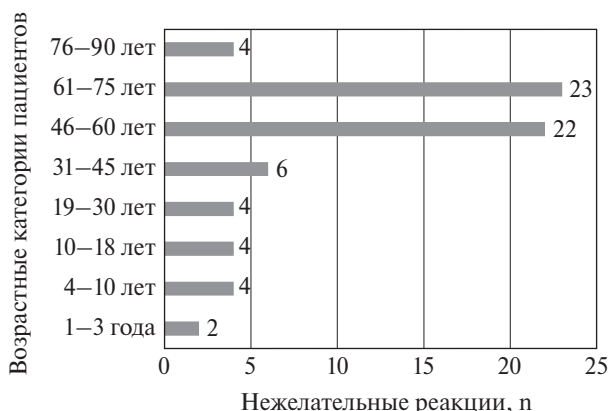


Рис. 3. Распределение случаев развития нежелательных реакций на РКС в зависимости от возрастной категории пациентов по количественному показателю

Fig. 3. Distribution of adverse reactions to radiopaque compounds according to the age categories of patients by quantitative indicator

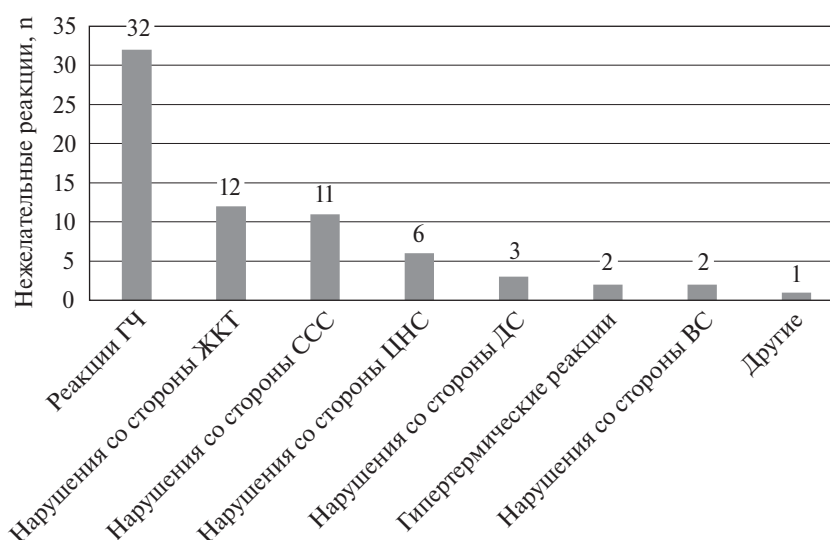


Рис. 4. Распределение случаев развития нежелательных реакций на РКС по клиническим проявлениям.

ГЧ – гиперчувствительность; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ССС – сердечно-сосудистая система; ЦНС – центральная нервная система; ДС – дыхательная система; ВС – выделительная система

Fig. 4. Distribution of adverse reactions to radiopaque compounds by clinical manifestations.

Hypersensitivity; Gastrointestinal disorders; Cardiovascular system disorders; Central nervous system disorders; Respiratory system disorders; Hyperthermia; Excretory system disorders; Others

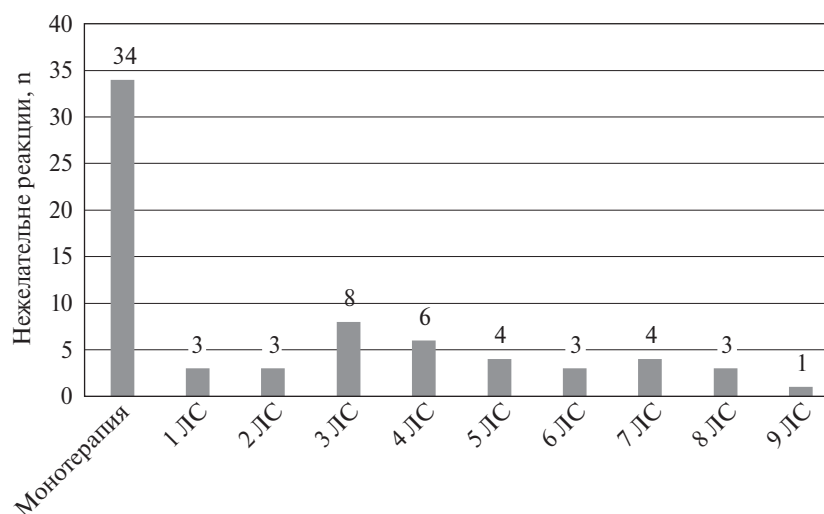


Рис. 5. Распределение случаев развития нежелательных реакций на РКС по количеству сопутствующих лекарственных средств (ЛС)

Fig. 5. Distribution of adverse reactions by the number of concomitant medications.

Монотерапия – monotherapy

случаев (34) РКС назначались в виде монотерапии. Распределение оставшихся 35 случаев развития НР по количеству ЛС, назначаемых одновременно с РКС, отражено на рисунке 5.

Изучение последствий представленных выше НР для пациентов выявило большое количество случаев серьезных НР. Назначение рентгеноконтрастных соединений в 21 случае (30,4%) представляло собой угрозу жизни пациентов и требовало проведения своевременной коррекции НР, в 12 случаях (17,4%) с целью купирования возни-

кающей НР потребовалась госпитализация или продление сроков госпитализации, развитие временной нетрудоспособности вследствие НР наблюдалось в 2 случаях. В остальных 34 случаях имели место несерьезные НР. Меры, предпринятые с целью снижения выраженности НР, в 65 случаях (94,2%) состояли в отмене препарата и проведении медикаментозной коррекции. В 3 случаях (4,3%) развития НР подозреваемый лекарственный препарат (ПЛП) не отменялся, однако с целью коррекции НР потребовалось введение дополнитель-

ных лекарственных средств. Изучение результатов отмены РКС позволило получить следующие данные: в 47 случаях (68,1%) отмена ПЛП сопровождалась исчезновением клинических проявлений НР, в 18 случаях (26,1%) реакции на отмену ПЛП у пациентов отсутствовали. В 4 случаях (5,8%) реакция на отмену ПЛП была неизвестна.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) является важнейшим элементом осуществления фармаконадзора и дает возможность установить связь между приемом лекарственного препарата и возможными исходами НР. Анализ ПСС позволил получить следующие результаты: определенная ПСС (клинические проявления НР не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и применением других препаратов, а также регрессируют при отмене ЛС) выявлена в 40 случаях (58%), в 18 случаях (26%) ПСС ЛС–НР была определена как вероятная, в 9 случаях (13%) – как возможная (развитие НР может быть связано с сопутствующими заболеваниями и приемом других ЛС), в 2 случаях (3%) данные о степени достоверности ПСС в карте-извещении о НР отсутствовали.

Следующий этап исследования был посвящен оценке тяжести НР, возникающих при применении РКС. При использовании метода Карча–Лазаньи в 23 случаях (33,3%) определены НР тяжелой степени, в 45 случаях (65,2%) – НР средней степени и только в 1 случае (1,5%) степень тяжести НР была классифицирована как легкая. Эти данные имели большое сходство с результатами анализа степени тяжести НР, полученными при применении критериев Хартвига–Зигеля (рис. 6).

Изучение степени тяжести НР на РКС по балльной шкале LDS продемонстрировало следующие результаты: НР легкой степени (1–4 балла) наблюдались в 29 случаях (42%), средней степени (5–7 баллов) – в 34 случаях (49,3%), тяжелой степени – в 6 случаях (8,7%) (см. рис. 6).

Обсуждение

Проблема безопасности РКС приобретает особую актуальность, что обусловлено увеличением количества случаев непредвиденных и серьезных нежелательных реакций при их использовании. Согласно руководству по применению контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии, все НР на РКС классифицированы на две основные категории: внепочечные и почечные [9]. Среди почечных НР, вызванных применением РКС, следует отметить высокую встречаемость постконтрастного острого повреждения почек (ПКОПП), особенно у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями почек и обезвоживанием в анамнезе [1, 10–12]. Развитие ПКОПП клинически характеризуется повышением креатинина сыворотки крови $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ ммоль/л) или более чем в 1,5 раза от исходной величины в течение 48–72 ч после внутрисосудистого введения контрастного вещества [10]. Патогенез развития ПКОПП связан с длительным снижением кровотока в области сосочков почек при введении РКС, что значительно ухудшает снабжение кислородом мозгового вещества [4], а также с прямым повреждающим действием РКС на эндотелий клубочков и проксимальные канальцы. В проведенном нами исследовании случаев развития ПКОПП не наблюдалось. Это могло быть связано с тем, что распространенность данных НР в популяции не превышает 2–8% [1, 13].

Значительно чаще применение РКС в клинической практике ассоциируется с развитием внепочечных НР, которые делят на острые (возникают в течение 60 мин после введения РКС), поздние (возникают в течение от 1 ч до 1 нед после введения РКС) и очень поздние (возникают более чем через 1 нед после введения РКС) [10].

По степени выраженности НР при применении РКС классифицируют на легкие, умеренные и тяжелые [14]. Согласно данным U. Nyman et al.,

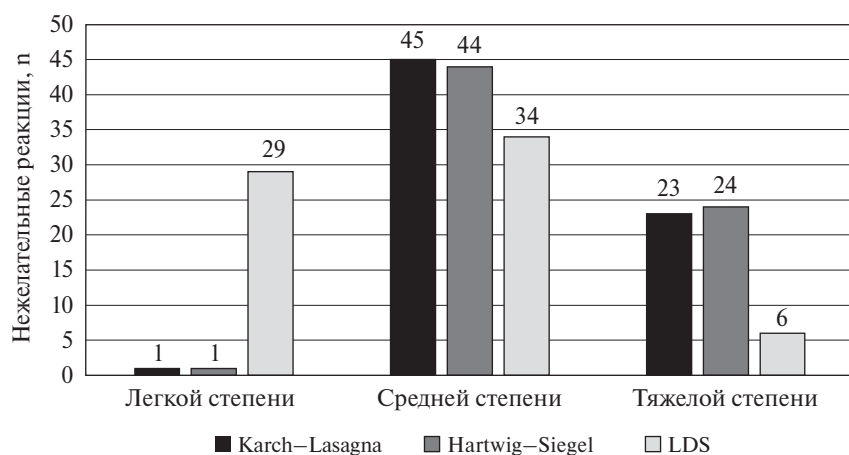


Рис. 6. Анализ степени тяжести нежелательных реакций, возникающих при применении РКС, проведенный с использованием метода Карча–Лазаньи, критериев Хартвига–Зигеля и балльной шкалы LDS

Fig. 6. Analysis of the severity of adverse reactions (light, average, heavy) to radiopaque compounds using Karch–Lasagna method, Hartwig–Siegel criteria, and the LDS scale

частота развития НР легкой степени при применении РКС составляла 10%, тяжелые реакции при этом наблюдались с частотой 1:900–1:3000 [15]. Результаты нашего исследования подтвердили высокие количественные показатели развития непредвиденных и предвиденных НР тяжелой степени (30,4%), клиническими проявлениями которых было развитие анафилактического шока, отека Квинке, приступов бронхоспазма, судорог, резкой гипертензии.

К НР легкой степени тяжести, обусловленным применением РКС, относят проявления НР со стороны ЖКТ (тошнота, рвота), ЦНС (головокружение, головная боль), гиперемиию и приливы жара.

Особого внимания врача-рентгенолога заслуживают непредвиденные острые НР, развитие которых происходит в течение первого часа после введения РКС. Следует отметить, что НР, имитирующие по своим проявлениям аллергические реакции, могут являться аллергоидными (псевдоаллергическими) реакциями, развитие которых связано с либерацией гистамина из тучных клеток под действием РКС, а также с активацией системы комплемента. Результаты анализа исследований, посвященных изучению псевдоаллергических реакций, позволили выявить высокие показатели их развития и определить, что такие НР чаще всего обусловлены применением высокоосмолярных ионных РКС [16–19]. Тактика врача-рентгенолога

в случае развития подобных НР состоит в своевременном парентеральном введении раствора адреналина гидрохлорида и антигистаминных препаратов.

Заключение

Изучение безопасности применения РКС на основании анализа карт-извещений о НР, зарегистрированных в Республике Крым в 2009–2018 гг., позволило подтвердить установленную другими исследователями тяжесть и серьезность таких реакций. Большее количество случаев развития НР было обусловлено введением пациентам водорастворимых низкоосмолярных рентгеноконтрастных веществ для исследования почек (йогексол, йопромид, йодиксанол). Количество НР, представляющих угрозу жизни пациента, превышало 30% от всех исследуемых случаев развития НР.

Факторами, способствующими повышению безопасности использования данной группы препаратов в клинической практике, являются четкие показания к применению РКС с дальнейшим тщательным сбором анамнеза пациента (включая аллергологический анамнез), осуществление индивидуального расчета доз РКС, а также контроль за самочувствием пациента как во время введения препаратов, так и в ближайшее время после окончания диагностических процедур с использованием РКС.

Литература

1. Раптанова В.А., Сперанская А.А., Прошин С.Н. Контраст-индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств). Педиатр. 2016; 7(1): 97–105. doi: 10.17816/PED7197-105
2. Гончар А.А. Рентгеноконтрастные препараты: показания, противопоказания, осложнения и способы контрастирования церебральных артерий. Медицинские новости. 2012; 12: 6–8.
3. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuta T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology. 1990; 175(3): 621–8.
4. Аникин А.В., Кузнецова Г.В., Степанченко А.П. Аспекты безопасности применения контрастно-диагностических средств у детей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009; 1(1): 62–5.
5. Talbot J, Aronson JK (Eds.) Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2011.
6. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997; 277(4): 301–6. doi: 10.1001/jama.1997.03540280039031
7. Петров А.В., Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым. Эффективная фармакотерапия. 2018; 4: 6–9.
8. Справочник лекарственных средств Vidal. URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения 21.09.2020).
9. ESUR guidelines on contrast media. European Society of Urogenital Radiology. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/ru/index.php> (accessed July 31, 2020).
10. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В. Постконтрастное острое повреждение почек. Обновленные рекомендации комитета по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018. Часть 1. Нефрология. 2019; 23(3): 10–20. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-10-20
11. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med. 2003; 348: 491–9. doi: 10.1056/NEJMoa021833
12. Morcos JK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol. 1999; 9(8): 1602–13. doi: 10.1007/s003300050894
13. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. CMAJ. 2002; 166(4): 473–7.
14. Наполов Ю.К., Коробкова И.З., Черкавская О.В., Горгадзе Т.Т., Наничев С.А. Подходы к классификации побочных реакций рентгеноконтрастных средств. Вестник рентгенологии и радиологии. 2006; 87(4): 53–62.
15. Nyman U, Aspelin P, Almén T. Iodinated contrast media: a semantic somersault. Radiology. 2015; 275(3): 934. doi: 10.1148/radiol.2015150066

16. Лусс Л.В. Аллергические и псевдоаллергические реакции в клинике. В кн.: Материалы IV национального Конгресса «Человек и лекарство». М.; 1997: 169.
17. Ахмедзянова Д.Г., Рахматуллина Н.М., Сибгатуллина Н.А., Делян В.Ю., Закирова Г.Н., Трофимова О.Р., Пантелеймонова П.М. Острые побочные реакции на введение рентгеноконтрастных веществ в практике врача. Вестник современной кли-

нической медицины. 2018; 11(5): 100–4. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(5).100-104

18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. 2014. URL: <http://nrcii.ru/docs/la.pdf> (дата обращения 21.09.2020).
19. Фоминых В.П., Финешин И.Н., Шариков П.В. Рентгеноконтрастные препараты. Взгляд реаниматолога. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012; 2(1): 35–43.

References

1. Raptanova VA, Speranskaya AA, Proshin SN. Contrast-induced nephropathy (pharmacology of X-ray contrast agents). *Pediatrician*. 2016; 7(1): 97–105 (in Russian). DOI: 10.17816/PED7197-105
2. Gontshar AA. X-ray contrast agents: classification, indications, contraindications, methods angiography of cerebral arteries. *Meditsinskie Novosti (Medical News)*. 2012; 12: 6–8 (in Russian).
3. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuta T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990; 175(3): 621–8.
4. Anikin AV, Kuznetsova GV, Stepanchenko AP. Safety aspects of using contrast-diagnostic agents for children. *Pediatric Diagnostics*. 2009; 1(1): 62–5 (in Russian).
5. Talbot J, Aronson JK (Eds.) *Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice*. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2011.
6. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997; 277(4): 301–6. doi: 10.1001/jama.1997.03540280039031
7. Petrov AV, Matveyev AV, Krashennnikov AY, Yegorova YeA, Konyayeva Yel. Analysis of adverse reactions severity in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs according to the messages received in 2011–2016 in the Republic of Crimea. *Effektivnaya Farmakoterapiya (Effective Pharmacotherapy)*. 2018; 4: 6–9 (in Russian).
8. Vidal reference guide of medicines. Available at: <https://www.vidal.ru/> (accessed September 11, 2020) (in Russian).
9. ESUR guidelines on contrast media. European Society of Urogenital Radiology. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/ru/index.php> (accessed July 31, 2020).
10. Dzgoueva FU, Remizov OV. Post-contrast acute kidney injury. Recommendations for updated of the European Society of Urogenital Radiology Contrast Medium Safety Committee guidelines (2018). Part 1. *Nephrology (Saint-Petersburg) Journal*. 2019; 23(3): 10–20 (in Russian). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-10-20
11. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348: 491–9. doi: 10.1056/NEJMoa021833
12. Morcos JK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*. 1999; 9(8): 1602–13. doi: 10.1007/s003300050894
13. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ*. 2002; 166(4): 473–7.
14. Napolov YuK, Korobkova IZ, Cherkavskaya OV, Gorgadze TT, Nanchev SA. Approaches to classifying adverse reactions of radiopaque substances. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2006; 87(4): 53–62 (in Russian).
15. Nyman U, Aspelin P, Almén T. Iodinated contrast media: a semantic somersault. *Radiology*. 2015; 275(3): 934. doi: 10.1148/radiol.2015150066
16. Luss LV. Allergic and pseudo-allergic reactions in the clinic. In: *Proceedings of the 4th National Congress "Human and Medicine"*. Moscow; 1997: 169 (in Russian).
17. Akhmedzyanova DG, Rakhmatullina NM, Sibgatullina NA, Delyan VYu, Zakirova GN, Trofimova OR, Panteleymonova PM. Acute adverse reactions for contrast medium infiltration in medical practice. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018; 11(5): 100–4. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(5).100-104
18. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of drug allergies. 2014. Available at: <http://nrcii.ru/docs/la.pdf> (accessed September 21, 2020) (in Russian).
19. Fominyh VP, Fineshin IN, Sharikov PV. Roentgen contrast media. View of resuscitator. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2012; 2(1): 35–43 (in Russian).

*Комментарий редакции***Побочные реакции на контрастные средства: взгляд через призму статистики**

Статья авторов из Республики Крым посвящена актуальной теме – изучению частоты нежелательных реакций (НР) на рентгеноконтрастные средства (РКС) и контрастные средства (КС) для магнитно-резонансной томографии. В российской и зарубежной литературе публикуется много статей, касающихся различных аспектов безопасного применения КС. Однако в отечественной печати практически не было работ, в которых проводился бы анализ частоты, типов и тяжести побочных реакций на эти препараты в крупном регионе. Следует отметить, что и зарубежные статьи по этой теме единичны. По этой причине редколлегия журнала сочла необходимым прокомментировать данную публикацию.

Работа интересна тем, что авторы провели анализ спонтанных извещений о НР на КС за 10 лет. Они собрали и проанализировали данные из 69 карт-извещений о НР на КС, зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений под названием ARCADE за период 2009–2018 гг.

К сожалению, как отмечают и сами авторы, они не располагают сведениями об общем числе лучевых исследований с применением КС в Республике Крым, поэтому читатели не могут оценить истинную частоту подобных реакций в медицинской практике полуострова и понять, применение каких препаратов было чаще ассоциировано с ними. Содержащаяся в статье информация о более частых НР на ту или иную марку КС может быть связана скорее с частотой применения более популярных и известных препаратов (например, если в республике объем поставок и применения наиболее популярных йогексола и йопромида был выше, чем йоверсола, то, соответственно, и количество реакций на них будет больше (как это и указано в статье).

Следует отметить еще и тот факт, что примерно 38% случаев НР произошло в ответ на внутривенное введение высокоосмолярных ионных РКС (препараты группы диатризоата, самое частое показание – экскреторная урография). По-видимому, это связано с региональными особенностями использования РКС в Крыму – в большинстве регионов России ионные препараты практически перестали применять для внутрисосудистого контрастирования из-за явно более высокой частоты побочных реакций и более высокой безопасности неионных РКС.

Авторы также указывают на очень важный факт: частота сообщений о НР на КС была существенно меньше, чем на многие широко применяемые типы лекарственных средств (так, за анализируемый период было отмечено 2353 НР на противомикробные средства – почти в 40 раз больше). НР на КС составили чуть более 1% от всех побочных реакций.

Интересна и представленная структура побочных реакций. В частности, авторы не отметили ни одного случая гибели пациента вследствие применения КС, что убедительно подтверждает относительно высокую безопасность этих препаратов. Начиная с 2003 г. в мировой и отечественной литературе очень много внимания уделялось и уделяется нефротоксичности РКС, но в данной работе не было выявлено ни одного сообщения о НР, связанной с нарушением функции почек. Также не зафиксировано случаев поздних НР на КС. Авторы обсуждают в статье возможную причину этого феномена.

Большинство указанных НР были по своей природе реакциями гиперчувствительности (аллергическими или анафилактическими). Еще одна особенность: авторы справедливо отмечают, что в значительной части случаев связь НР с введением КС была неочевидной. Статья не содержит данных, из которых можно было бы судить, насколько адекватен был выбор методов лечения НР (например, известно, что легкие НР проходят сами собой и лечения не требуют).

Рассматриваемое нами исследование имеет определенные недостатки и ограничения. Возможно, они связаны с тем, что среди авторов не было рентгенологов и они не имели практического опыта использования КС. Например, в статье говорится о том, что 65 из 69 НР возникли при внутривенном введении препаратов, а далее – что в 19 случаях они произошли при проведении коронарографии. Использовались нестандартные для рентгенологов шкалы оценки тяжести НР. Не вполне понятна описанная структура показаний к применению КС. Есть и другие спорные детали. Но все эти замечания не умаляют достоинств исследования, поэтому редколлегия приняла решение о публикации статьи.

Подводя итог, выражаем надежду, что эта работа оживит интерес к вопросам безопасности КС. Можно ожидать, что она послужит примером для проведения подобных исследований в других регионах России (при этом важно учесть общую частоту применения КС в этих регионах и выполнить более точный анализ показаний к контрастным исследованиям, а также типов побочных реакций на них и применяемых методов их лечения). Подобные работы позволят точнее оценить ситуацию с побочными реакциями на КС, повысить безопасность пациентов при лучевых исследованиях с контрастированием и защитить рентгенологов и рентгенолаборантов от необоснованных юридических претензий.

В.Е. Синицын – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины, заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова