



# Контрастные средства для современной МСКТ: йоверсол – пути оптимизации использования и достижения максимального контрастного усиления

Кармазановский Г.Г.

ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

## Contrast Agents for MDCT Today: Ioversol – Ways to Optimize the Use and Maximize Contrast Enhancement

Karmazanovsky G.G.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

За последнее десятилетие в мировой периодике появились новые данные, посвященные сравнительной характеристике рентгеноконтрастных средств, широко применяемых в практической работе и научных исследованиях.

**Цель исследования:** поскольку йоверсол по сути стал первым отечественным рентгеноконтрастным средством, представляет интерес оценить информацию о нем, имеющуюся в открытом доступе.

**Материал и методы.** В широко известной поисковой системе PubMed по ключевым словам “ioversol” и “optiray” был проведен поиск научных публикаций с 2007 г. по настоящее время, в которых имелась обстоятельная информация об использовании этого диагностического средства при мультиспиральной томографии и ангиографии. Всего анализу подвергнуто 26 научных публикаций (как резюме статей, так и сами статьи (в доступных источниках)), в которых анализировались различные аспекты применения и характеристики йоверсола. Сведения объединены по группам.

**Результаты.** Побочные реакции на контрастные вещества (КВ), оценка нефропатии, влияние КВ на кровь и ее элементы, сравнение различной концентрации КВ, уменьшение объема КВ при МСКТ-исследованиях, преднаполненные шприцы, инвазивные внутриартериальные вмешательства – по всем этим направлениям имеются публикации, в которых показана высокая надежность йоверсола.

**Выводы.** Йоверсол относится к группе КВ, которые отлично зарекомендовали себя при лабораторных испытаниях и массовых клинических исследованиях. Это качественный и надежный рентгенодиагностический препарат, и он должен быть в арсенале диагностических средств отделений лучевой диагностики, кабинетов КТ.

**Ключевые слова:** рентгеноконтрастные средства, йоверсол, МСКТ, побочное воздействие, сравнительные исследования, диагностическая эффективность.

\*\*\*

**Relevance of the topic.** Over the last decade in the world, new data periodicals devoted to the comparative characteristics of widely used in practical work and scientific purposes radiopaque agents.

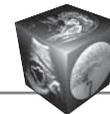
**The purpose of this work.** Since Ioversol in essence became the first Russian radiopaque agent is of interest to evaluate the information about it available in the scientific sites.

**Materials and methods.** In the well-known search system PubMed by keyword “ioversol” and “optiray” was searched scientific publications from 2007 to the present, in which there was extensive information about the use of this contrast media with multislice computed tomography and angiography. In this paper we analyze both abstracts and articles themselves (in the available sources). Total 26 publications that analyze different aspects of the application and features Ioversol was studied. Information combined in groups.

**The Results.** Adverse events, contrast media induced nephropathy, the impact of CM on the blood and its components, the comparison of different concentrations of CM, a decrease of volume CM for MDCT examinations, pre-filled syringes, invasive intra-arterial procedures – in all these areas there are publications which shows high reliability of Ioversol.

**Conclusion.** Ioversol refers to a group of CM, which have perfectly profile of reliability in laboratory tests and clinical examinations. This is a high-quality and a reliable X-ray CM and it should be in the arsenal of diagnostic radiology department and CT rooms.

**Key words:** X-ray contrast media, Ioversol, MDCT, adverse effect, comparative trails, diagnostic efficacy.



## Введение

Современная МСКТ по своей сути – это рутинный метод получения данных для диагностики и дифференциальной диагностики очаговых и диффузных процессов воспалительной и опухолевой природы, оценки операбельности, построения объемных реконструкций изображений для документирования пространственных взаимоотношений патологических новообразований и окружающих анатомических структур, а также для более доступной интерпретации патологических состояний представителями врачебных специальностей, чей опыт оценки аксиальных КТ-изображений уступает профессиональной трактовке увиденного врачами-рентгенологами.

Используя контрастные средства, мы стремимся добиться максимального градиента плотности между изучаемыми патологическими состояниями и окружающими тканями. Чем больше такой градиент, тем большим является залог успеха диагностики, ради которой и выполняются все контрастные КТ-исследования.

Не лишним является напомнить, что в нынешних условиях только перфузионные КТ-исследования выполняются с высокой временной периодичностью сбора данных. Однако избыточная лучевая нагрузка в таких случаях приходится на заданную анатомическую зону, ограниченную в пространстве не только волей исследователя (врача-рентгенолога), но и техническими возможностями сканирующей аппаратуры.

“Золотым стандартом” остается представление о перфузии тканей на основе трех временных моментов, привязанных к старту введения контрастного вещества (КВ), – так называемым артериальной, венозной и отсроченной фазам контрастного усиления. По трем “частностям” мы строим представление о “целом”. И чем точнее выбрано время очередного сканирования, тем достовернее мы можем судить об “общем” на основе “трех частностей”.

Динамическое сканирование в наше время – единственный “массовый” инструмент оценки “общего” – болезни на основе “секундных” ее прояв-

лений при прохождении КВ по сосудистому руслу и межклеточному пространству тканей, которое фиксируется в заданные временные интервалы на компьютерных томограммах.

И если динамическое сканирование – инструмент диагностики патологических состояний, то КВ – это инструмент динамического сканирования. Без эффективного, качественного, надежного КВ такое сканирование лишено всякого смысла и лишь связано с риском побочных проявлений воздействия КВ на органы и ткани тела пациента.

Существует большое количество характеристик КВ, не все они в одинаковой степени оцениваются рентгенологами в их повседневной работе, но ключевые параметры все же позволяют отличать одно КВ от другого, отдавая предпочтение тем из них, которые наиболее емко отвечают целям и задачам планируемого исследования у каждого пациента.

Сейчас на российском фармакологическом рынке представлен достаточно широкий спектр рентгеновских контрастных препаратов как оригинального происхождения, так и выпущенных другими компаниями по известным технологическим принципам после завершения срока действия патентов, защищающих первичный продукт.

В нашей стране наметилась тенденция импортозамещения различных видов продукции. Вероятно, она коснется и лекарственных препаратов, в том числе диагностических контрастных средств. Кстати, идея не нова по своей сути – если посмотреть японские научные публикации по КТ, МРТ и ангиографии, то в разделе “Материал и методы” указанные адреса производства контрастных средств, бренды которых известны всему миру, не известны никому, кроме японцев, их использующих. Все просто – в Стране Восходящего Солнца можно использовать лишь препараты отечественного производства. Такая локализация производства всемирно известных КВ делает их в сознании самих японцев истинно японскими и стимулирует рост самосознания и гордости за свою страну. “Покупаем и используем только отечественное” – не нами придуманный лозунг, но явно прогрессивная тенденция, стимулирующая рост внутреннего

---

**Для корреспонденции:** Кармазановский Григорий Григорьевич – 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Тел. 8-499-237-37-64. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

**Кармазановский Григорий Григорьевич – Кармазановский Григорий Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ “Институт хирургии им. А.В.Вишневского” МЗ РФ, профессор кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

**Contact:** Karmazanovsky Grigory Grigorievich – Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, Russia, 117997, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. Phone: 8-499-237-37-64. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

**Karmazanovsky Grigory Grigorievich** – doct. of med. sci., professor, chief of the Radiology Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, professor of Department of Radiology in Institute for vocational education I.M. Sechenov 1st MSMU.



производства. Нетрудно предположить, что в ближайшее время таких отечественных препаратов и производств станет достаточно много.

В 2005 г. автором этих строк была опубликована монография [1], в которой была проанализирована вся известная на то время информация о контрастных средствах. За истекший период в мировой периодике появились новые данные, посвященные сравнительной характеристике широко применяемых в практической работе и научных целях рентгеноконтрастных средств.

### **Цель исследования**

Оценка новых данных о широко известных и хорошо зарекомендовавших себя рентгеноконтрастных средствах, многие из которых уже обзавелись “близкими родственниками” – дженериками, а такой оригинальный препарат, как йоверсол, даже получил российскую “прописку”, и с 2014 г. финальная стадия выпуска препарата осуществляется на производственной площадке ЗАО Ортат в Костромской области. Поскольку йоверсол по сути стал первым локализованным рентгеноконтрастным средством на территории Российской Федерации, представляет интерес оценить информацию о нем, имеющуюся в открытом доступе.

### **Материал и методы**

В широко известной поисковой системе PubMed по ключевым словам “ioversol” и “optiray” был проведен поиск научных публикаций с 2007 г. по настоящее время, в которых имелась обстоятельная информация об использовании этого диагностического средства при мультиспиральной томографии и ангиографии. В данной работе проанализированы как резюме статей, так и сами статьи (в доступных источниках). Настоящее исследование не является метаанализом, так как в нем не представлены сводные данные по определенным характеристикам йоверсола, а лишь отражены основные характеристики рентгеноконтрастных препаратов, сравниваемых с ним в анализируемых научных публикациях. В большинстве публикаций сравнительные характеристики йоверсола представлены в группе наряду с другими мономерными контрастными препаратами, но ряд работ посвящен непосредственно сравнению йоверсола и какого-то другого контрастного препарата.

В связи с этим представляет интерес уже сам факт выбора йоверсола для сравнительных исследований, проведенных зарубежными коллегами, так как нам, пользователям, чрезвычайно важно понять особенности и диагностические характеристики юридически первого отечественного рентгеноконтрастного средства.

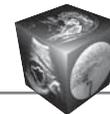
Данные о йоверсоле и препаратах сравнения объединены в соответствующие подразделы.

## **Результаты**

### **Побочные реакции на КВ**

M.J. Callahan и соавт. [2] проанализировали электронные записи болезней в детской больнице у 12 494 пациентов за 7-летний период, которым выполняли КТ или экскреторную урографию с введением йоверсола (возраст пациентов был до 21 года). Целью исследования была оценка тяжести побочных реакций и их частота в большой популяции. Среди обследованных было 6600 лиц мужского пола и 5894 – женского. Согласно классификации Американского колледжа радиологии (ACR), все предполагаемые реакции должны были классифицироваться как умеренные, средней тяжести и тяжелые. Отмечено 57 побочных реакций, связанных с внутривенным введением КВ у 12 494 пациентов (т.е. было 0,46% реакций, или 1 на 200 пациентов). Умеренных реакций (I типа) было 0,38% (47/12 494), или 1 на 250 пациентов. Умеренных реакций (II типа) было 0,08% (10/12 494), или 1 на 1000 пациентов. Тяжелых реакций (III типа) не было. Средний возраст пациентов, у которых отмечены реакции, составлял  $12,9 \pm 4,3$  года при среднем возрасте всех пациентов  $9,5 \pm 5,9$  года. Не отмечено существенной связи между возрастом пациентов и частотой реакций на КВ из расчета на 1000 исследований ( $p = 0,003$ ) независимо от пола пациента, времени года и года исследования. Авторы сделали выводы, что частота побочных реакций на внутривенное введение неионного КВ (йоверсол) у детей является редкой и их частота возрастает с возрастом подростков. Большинство реакций у детей являются умеренными.

T. Gomi и соавт. [3] оценили побочные реакции в группе из 5 КВ, включающих йопамидол, йогексол, йоверсол, йомепрол и йопромид. Проспективно велась запись всех побочных реакций у 8931 пациента, которым выполнялась КТ с контрастным усилением. Все препараты, за исключением йоверсола-320, были в концентрации 300 мг йода на 1 мл раствора. Побочные реакции отмечены у 241 (2,7%) пациента. Частота была наибольшей в группах йомепрола (3,9%) и йопромиды (3,5%). У пациентов 59 лет и моложе отмечено 4,5% реакций по сравнению с пациентами более старшего возраста (1,9%), ранние реакции наблюдались чаще (3,5%), чем отсроченные (2,3%). У тех пациентов, у кого ранее были отмечены побочные реакции на КВ, они были чаще (11,2%). У тех, кому КВ вводили впервые, реакции отмечены в 3,3%, а при повторном введении – в 2,0%. Оценив результаты, авторы сделали выводы, что у молодых пациентов



частота острых побочных реакций может быть снижена благодаря использованию йопромида, йогексола и йоверсола. Различие между молекулами с точки зрения неблагоприятных реакций оказалось статистически значимым при сравнении йомепрола с йопамиДОлом, йогексолом или йоверсолом ( $p < 0,01$ ), а также при сравнении йопромида с йогексолом или йоверсолом ( $p < 0,01$ ). Частота возникновения острых неблагоприятных реакций была статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) в группе, получавшей йомепрол, чем в группе, которой вводили йоверсол, и выше ( $p < 0,01$ ) в группе, получавшей йопромиД, чем в группе, получавшей йоверсол. Исследование подтвердило хороший профиль безопасности Оптирея (йоверсола), у которого частота возникновения острых неблагоприятных побочных реакций была статистически значимо ниже по сравнению с йомепролом и йопромиДОм.

C. Rossi и соавт. [4] изучили группу из 2000 пациентов, которым выполняли КТ с контрастным усилением: у 100 пациентов отмечены побочные реакции средней и высокой степени тяжести, несмотря на премедикацию. У 1,7% пациентов, которым была сделана премедикация, отмечена умеренная реакция немедленного типа. Из этих 5 пациентов 0,71% введен йомепрол, 0,35% – йоверсол и 0,71% – йопромиД. У пациентов с гиперчувствительностью к КВ в анамнезе побочных реакций было больше (4 из 5 пациентов). Вывод авторов – несмотря на повысившийся профиль безопасности КВ, их не следует применять у пациентов с нечеткими или противоречивыми показаниями к проведению рентгеноконтрастных исследований. И хотя мы понимаем, что большинство таких реакций являются идиосинкратическими и непредсказуемыми, основываясь на ранее выполненных мультицентровых исследованиях с использованием кожных аллергических тестов у пациентов с гиперчувствительностью на КВ, авторы рекомендуют выполнять подобные тесты в каждом сомнительном случае.

J.M. Seong и соавт. [5] в недавно опубликованном исследовании поставили целью охарактеризовать побочные реакции на йодистые КВ и сравнить профиль безопасности различных КВ. Были собраны и проанализированы отчеты о побочных реакциях, полученные из 15 центров в Южной Корее с июня 2009 г. по декабрь 2010 г. В группу сравнения были включены: йопромиД, йогексол, йопамиДОл, йомепрол, йоверсол, йобитриДОл и йодиксанол. Из общего числа отчетов (48 261) 6524 (13,5%) были связаны с реакциями на КВ: йопромиД (45,5%), йогексол (16,9%), йопамиДОл (14,3%) и йомепрол (10,3%). Эти препараты в отчетах о побочных реакциях встречались наиболее часто.

M.J. Torres и соавт. [6] изучили роль кожного теста и лекарственного провокационного теста (the drug provocation test – DPT) в диагностике отсроченных реакций на КВ (йобитриДОл, йомепрол, йодиксанол, йогексол, йоверсол, йопрамиД и йоксаглат). Был обследован 161 пациент. Из них у 34 (21,1%) пациентов кожные тесты были положительными: 21 (50%) на йомепрол, 7 (16,7%) на йодиксанол, 5 (11,9%) на йобитриДОл, 4 (9,5%) на йоксаглат, 3 (7,1%) на йогексол и 1 (2,4%) на йопрамиД. Лекарственный провокационный тест был положительным у 44 (34,6%) пациентов, у которых кожный тест был отрицательным (38 (76%) на йодиксанол, 8 (16%) на йомепрол и 4 (8%) на йогексол. Из 78 (48,4%) случаев с подтвержденной гиперчувствительностью, 34 (43,6%) были выявлены с помощью кожных тестов и 44 (56,4%) с помощью лекарственного провокационного теста. Положительных тестов на йоверсол отмечено не было.

N. Lövborg и соавт. [7] изучили 1290 сообщений о побочных реакциях на лекарственные средства в Швеции в 2008–2009 гг. и пришли к выводу, что по меньшей мере в 1255 случаях из 1290 имелась взаимосвязь между побочной реакцией и лекарственным средством. Варфарин, оксикодон и йоверсол были среди препаратов, на которые отмечены побочные реакции. (Йоверсол в этой “компании” оказался не случайно, так как был в группе самых часто используемых КВ.)

A.T. Trout и соавт. [8] также изучали вопрос применения КВ (йодистых и гадолиний-содержащих) у детей. Члены Общества заведующих радиологическими отделениями детских госпиталей (Society of Chairs of Radiology in Children's Hospitals (SCORCH)) были приглашены заполнить в интернете формы об использовании контрастных веществ в их подразделениях. Йоверсол и гадопентетат димеглюмина используются в больницах на и более часто (52 и 81% соответственно). Практика применения премедикации для снижения риска аллергоподобных реакций более типична при использовании йодистых КВ, нежели гадолиний-содержащих КВ (71 и 32%). В большинстве учреждений или выполняют премедикацию, либо избегают применения КВ при наличии данных о предшествующих аллергоподобных реакциях любой степени тяжести. При почечной недостаточности йодистые КВ применяют в 74%, а гадолиний-содержащие – в 88% лечебных учреждений.

#### **Оценка нефропатии**

M.R. Rudnick и соавт. [9], базируясь на ранее декларированном постулате, что изоосмолярное КВ йодиксанол является менее нефротоксичным, чем некоторые низкоосмолярные КВ при хрониче-



ских заболеваниях почек у пациентов с сахарным диабетом [10], сравнили нефротоксичность йодиксанола и низкоосмолярного КВ йоверсол у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), которым выполнялась коронарная ангиография. Это было проспективное двойное слепое исследование у 337 пациентов со стабильным течением ХПН, которых рандомизированно делили на группы пациентов при введении изоосмолярного КВ йодиксанол или низкоосмолярного КВ йоверсол. У 299 пациентов с повышенным уровнем креатинина после коронарографии отмечены случаи контраст-индуцированной нефропатии (КИН): у 21,8%, которым вводили йодиксанол, и 23,8% пациентов, которым вводили йоверсол (разница не достоверна,  $p = 0,78$ ). Авторы сделали вывод, что нефротоксичность, связанная с йодиксанолом, существенно не отличается от наблюдаемой при использовании йоверсола у пациентов с ХПН, подвергающихся коронарной ангиографии.

S.K. Sharma [11], поставив в названии своей статьи провоцирующий вопрос о целесообразности введения того или иного КВ для предотвращения КИН, отмечает, что класс неонных КВ, внедренных в медицинскую практику более 20 лет назад (йопамидол, йогексол, йоверсол, йопромид), в целом существенно улучшил условия проведения рентгеноконтрастных исследований с внутрисосудистым введением КВ по сравнению с временами, когда использовались ионные КВ. Тем не менее при выборе конкретного препарата для конкретного исследования автор рекомендует не только оценивать профиль безопасности КВ, но и различия их стоимости.

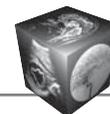
M.C. Heinrich и соавт. [12] сравнили нефротоксичность изоосмолярного йодиксанола с нефротоксичностью неонных низкоосмолярных КВ в рандомизированном клиническом исследовании. Их метаанализ был основан на оценке публикаций, цитируемых такими поисковыми системами, как Medline, Embase, BIOSIS, Web of Science, ISI Web of Knowledge, Current Contents Medizin, Cochrane Library (вплоть до августа 2007 г.) В этом рандомизированном контролируемом исследовании были оценены уровни сывороточного креатинина до и после внутрисосудистого применения йодиксанола или низкоосмолярного КВ. В целом изучено 25 исследований. У пациентов с почечной недостаточностью, которым внутривенно вводили КВ, риск КИН был выше при использовании йогексола, чем йодиксанола ( $RR = 0,38$ ; 95% CI: 0,21, 0,68), в то время как не было различий между йодиксанолом и другими низкоосмолярными КВ ( $RR = 0,95$ ; 95% CI: 0,50, 1,78). Авторы исследования сделали заключение, что йодиксанол не ассо-

цируется с существенным снижением риска КИН в сравнении с низкоосмолярными КВ, если их рассматривать как группу в целом. Однако у пациентов с ХПН, которым КВ вводили внутриаартериально, йодиксанол позволяет снизить риск развития КИН по сравнению с йогексолом, в то же время нет существенных различий между йодиксанолом и другими низкоосмолярными КВ.

F. Hernández и соавт. [13] изучали случаи КИН и изменения уровня сывороточного креатинина после введения изоосмолярного КВ йодиксанол и низкоосмолярного КВ йоверсол, которые вводили 250 пациентам с сахарным диабетом при выполнении коронарной ангиографии с и без чрескожных коронарных вмешательств. Целью исследования было изучение влияния КВ на функцию почек, так как больные сахарным диабетом могут иметь проявления почечной дисфункции, несмотря на наличие нормального уровня сывороточного креатинина. В целом было 5,6% случаев КИН (2,5% после введения йодиксанола и 8,3% после введения йоверсола). Низкий уровень скорости клубочковой фильтрации ( $60,8 \pm 29$  мл/мин/  $1,73 \text{ м}^2$  у пациентов с КИН и  $75,3 \pm 25$  мл/мин/  $1,73 \text{ м}^2$  у пациентов без КИН,  $OR = 0,975$ ; 95% CI 0,952–0,997;  $p = 0,03$ ) является независимым фактором предсказания КИН.

Впрочем, механизм контраст-индуцированной почечной недостаточности на клеточном уровне до конца еще не выяснен. J. Zhao и соавт. [14] предприняли исследование для оценки токсического влияния неонных КВ на эндотелий почечных клубочков. По мнению авторов, йоверсол – наиболее часто используемое в клинической практике низкоосмолярное КВ – было выбрано для оценки воздействия КВ на первично культивированные почечные клетки крысы. По результатам выполненных экспериментов авторы предположили, что низкоосмолярные КВ могут снизить жизнеспособность и вызвать повреждение клеток эндотелия почечных клубочков. Повышение уровня йонов  $[Ca(2+)]$  обусловлено выбросом кальция из внутриклеточного депо кальция, обусловленного контраст-индуцированным повреждением клеток почечных клубочков.

M. Reed и соавт. [15] также сравнили нефротоксичность изоосмолярного КВ йодиксанола и низкоосмолярных КВ. Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИОПП) является общей причиной внутрибольничной почечной недостаточности. Поскольку исследование P. Aspelin и соавт. [10], в котором утверждалось о меньшем влиянии йодиксанола на развитие КИОПП, чем низкоосмолярных КВ, было ограничено рядом клинических параметров, частично являлось пред-



взятым и не располагало теми данными, которые известны сейчас после проведения современных рандомизированных исследований, авторы изучили Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, Google Scholar, Current Contents, International Pharmaceutical Abstracts databases и the Cochrane Central Register of Controlled Trials с 1980 г. по 30 ноября 2008 г. для рандомизированного контролируемого исследования влияния йодиксанола и низкоосмолярных КВ на развитие КИОПП. Рандомизированные модели были использованы для расчета суммарного соотношения рисков (RR) для КИОПП, требующего гемодиализа или приводящего к смерти. Проанализированы 16 исследований, включающих 2763 пациента. Не было существенных различий в частоте КИОПП в группе йодиксанола по сравнению с группой низкоосмолярных КВ в целом. Не было существенных различий в частоте постпроцедурных гемодиализов и смертей. Отмечено снижение частоты КИОПП, когда йодиксанол сравнивали с йоксагллатом (RR = 0,58; 95% CI: 0,37–0,92; p = 0,022) и йогексолом (RR = 0,19; 95% CI: 0,07–0,56; p = 0,002). В то же время различий не было при сравнении йодиксанола с йопамидолом (RR = 1,20; 95% CI: 0,66–2,18; p = 0,55), йопромидом (RR = 0,93; 95% CI: 0,47–1,85; p = 0,84) и йоверсолом (RR = 0,92; 95% CI: 0,60–1,39; p = 0,68).

G. Biondi-Zoccai и соавт. [16] выполнили рандомизированное исследование, посвященное КИН после введения низкоосмолярных и осмолярного КВ. Были изучены статьи по поисковым системам CENTRAL, Google Scholar, Medline/PubMed и Scopus. Проанализировано 42 исследования (10 048 пациентов, которым вводили 7 различных йодистых КВ). Риск КИН был примерно одинаково низким при использовании йодиксанола (абсолютная частота – (absolute rates – AR) 5,7% (2,2–13,9%)), йомепрола (AR = 6,0% (2,2–15,4%)), йопамидола (AR = 6,1% (2,2–15,5%)) и йоверсола (AR = 6,0% (2,1–16,4%)). В то же время КИН была в 2 раза чаще при использовании йогексола (AR = 11,2% (4,1–29,5%)) и йоксагллата (AR = 11,0% (4,0–26,9%)). Авторы сделали вывод, что йодиксанол, йомепрол, йопамидол и йоверсол являются йодистыми КВ с похожим профилем почечной безопасности. Йогексол и йоксагллат имеют наилучший профиль почечной безопасности, а в отношении йопромидола авторы высказали предположение о необходимости дополнительных данных о профиле его почечной безопасности.

H. Jensen и соавт. [17] на основе утверждения, что молекулярный механизм побочного действия на почки не ясен, вопреки нескольким десятилетиям научных исследований предположили, что осмолярность может быть важным физико-химичес-

ким свойством, вызывающим нефротоксичность. *In vitro* была изучена токсичность осмолярного КВ йодиксанола и низкоосмолярных КВ йогексола, йопромидола и йоверсола. Различия частоты некроза клеток наблюдались при сравнении йодиксанола и йогексола, йопромидола и йоверсола. Йодиксанол оказывал наименьшее воздействие при каждом *in vitro* тесте. Авторы сделали вывод, что осмолярность КВ является главной причиной токсичности, наблюдаемой *in vitro*.

R.P. Karlsberg и соавт. [18] изучили частоту случаев КИОПП после введения йодиксанола или низкоосмолярных КВ у пациентов, у которых подозревалась окклюзия периферических артерий и которым выполнялась артериальная цифровая ангиография. КИОПП оценивали по увеличению уровня сывороточного креатина на 25% от исходного уровня через 24 ч. Из 250 пациентов 147 (58,8%) получали йодиксанол и 103 (41,2%) низкоосмолярные КВ йопамидол (91), йоверсол (7), йогексол (3), йопромид (2). Исходный средний уровень сывороточного креатинина был статистически выше для йодиксанола. КИОПП отмечено у 8 (5,4%) пациентов в группе йодиксанола и у 14 (13,6%) пациентов в группе низкоосмолярных КВ (p = 0,025). Дальнейший анализ показал, что введение йопамидола связано с 13 из 14 случаев КИОПП в группе низкоосмолярных КВ.

G. Jost и соавт. [19], основываясь на постулате, что вязкость КВ является недооцененным фактором, влияющим на почечную недостаточность, изучали вязкость КВ, которые концентрируются в почечных канальцах. Процесс концентрации КВ в почечных канальцах можно имитировать *in vitro*, используя гемодиализ. Были оценены уровни влияния йопромидола, йогексола, йоверсола, йомепрола, йодиксанола и йосименола. Введение димерного КВ приводило к выраженному увеличению вязкости мочи. Этого не наблюдалось при использовании мономерных КВ. И в противовес скорость мочеиспускания была выше при использовании мономерных КВ, чем димерных КВ. Авторы высказали суждение, что различия вязкости мономерных и димерных неионных КВ усиливаются благодаря процессу концентрации КВ при повышении осмолярности, т.е. при процессе, который, вероятно, наблюдается также в канальцевой системе почек. Также было высказано предположение, что вязкость димерных КВ увеличивается существенно *in vivo* и дает правдоподобное объяснение повышенной вязкости мочи при введении неионных димеров. С другой стороны, большая осмолярность мономерных КВ способствует увеличению скорости потока мочи, вызывая осмодиурез, который приводит к более быстрой элиминации КВ из почек.



М. George и М. Shannon [20] высказали предположение, что внутривенное введение КВ может вызывать повышение осмолярности сыворотки крови, вызывая осмотический “провал”. Необъяснимый осмотический “провал” часто используют для оценки наличия неизвестных токсинов, особенно токсичных спиртов (метанола, этанола, этиленгликоля и др.). Свойство КВ, введенных внутривенно, повышать уровень осмолярности сыворотки с последующим осмотическим “провалом” системно пока не изучено. Авторы оценили изменения осмолярности сыворотки и осмотический “провал” в группе пациентов, поступающих в отделение детской неотложной помощи с абдоминальными болями, которым выполнялась КТ с контрастным усилением. В исследование были включены пациенты в возрасте от 10 до 18 лет, у которых было возможно получить образцы крови через 30 мин после введения КВ. Перед введением КВ и через 30 мин после его введения оценивали осмолярность сыворотки, уровень Na, глюкозы, уровень азота в сыворотке крови и мочи. Осмолярный “провал” рассчитывали по формуле:  $2(\text{Na}) + \text{азот сыворотки крови, мочи}/2,8 + \text{глюкоза}/18$ . КВ Оптирей 320 (йоверсол 68%) вводили в дозе 2 мл/кг (1,36 г/кг) 14 пациентам. Средние значения пре- и постконтрастной сывороточной осмолярности составляли 292,75 и 292,875 мОсм/л ( $p = 0,93$ ) соответственно, средние значения пре- и постконтрастного осмолярного “провала” – 9,17 и 12,15 мОсм/л соответственно ( $p = 0,133$ ). Среднее различие между пре- и постконтрастными осмолярными “провалами” было 0,125 мОсм/л. Не выявлено статистически значимой корреляции между введенной дозой КВ и постконтрастной осмолярностью или осмолярным “провалом”. Авторы сделали вывод, что КВ, если их вводят внутривенно в стандартных дозах, не повышают существенно сывороточную осмолярность и не вызывают осмолярного “провала”. Пациенты, у которых после КТ с введением КВ обнаружен осмолярный “провал”, должны быть тщательно обследованы для поиска его причины, и не следует объяснять его появление одним лишь введением КВ.

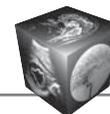
#### Влияние КВ на кровь и ее элементы

Ж. Brunette и соавт. [21] провели сравнительный реологический анализ между тремя наиболее часто используемыми КВ: изоосмолярным димером йодиксанолом, низкоосмолярным йоверсолом и ионным КВ йоксаглат (Гексабрикс). Вязкость была экспериментально оценена при различной температуре (от 14 до 40 °С). Все три КВ показали нелинейную обратную зависимость между температурой раствора КВ и его вязкостью. При темпе-

ратуре 14 °С для йодиксанола характерно двукратное увеличение вязкости по сравнению с йоверсолом и йоксаглатом. При температуре 40 °С различия были снижены до 27%. При комнатной температуре (20 °С) различия в давлении, необходимом приложить для инъекции КВ, составляли 10% между йодиксанолом и йоксаглатом и 6% между йодиксанолом и йоверсолом. Когда же температура повышалась, различия в давлении становились менее значимыми и практически незначительными (1%) при 37 °С. Вывод: вязкость изоосмолярного неионного КВ йодиксанол сильно зависит от температуры в отличие от йоверсола и йоксаглата. При использовании катетеров малых диаметров во время инъекции необходимо следить за температурой вводимого КВ.

Как известно, КВ обладают как протромболитическими, так и антикоагулянтными свойствами. Механизмы их не до конца изучены, а литературные данные противоречивы. J.P. Fägerstam и соавт. [22] задались целью изучить влияние КВ на гемостаз и *ex vivo* оценивали влияние йоверсола и йодиксанола на адгезию тромбоцитов и экспрессию Р-селектина и *in vitro* влияние йоверсола, йодиксанола и йоксаглата на адгезию тромбоцитов, экспрессию Р-селектина и плазменную коагуляцию. Протромбиновое время (Prothrombin time PT) и активированное парциальное тромбoplastинное время (activated partial thromboplastin time – АРТТ) использовали для измерения плазменной коагуляции. *Ex vivo* изучали образцы крови 27 амбулаторных пациентов, которым вводили йоверсол, и образцы крови 9 пациентов, которым вводили йодиксанол. Заборы крови осуществлялись через 5 мин после введения КВ. Здоровые доноры приняли участие в исследовании *in vitro*, чтобы оценить влияние КВ. Отмечено снижение ( $p < 0,05$ ) адгезии тромбоцитов экспрессии Р-селектина после введения йоверсола и йодиксанола. Адгезия была более выраженной, чем экспрессия Р-селектина. Исследование *in vitro* показало, что йоверсол, йодиксанол и йоксаглат существенно ( $p < 0,05$ ) и дозозависимо (начиная с 3 мг/мл) снижают адгезию тромбоцитов и экспрессию Р-селектина.

Формирование эхиноцитов связано с затвердеванием клеток, что может нарушить капиллярную перфузию и соответственно оксигенацию тканей. С. Mrowietz и соавт. [23] исследовали, сколько появляется эхиноцитов после добавления рентгеноконтрастных веществ (йодиксанол-320, йоверсол-300, йопамидол-300 и йомепрол-400) по сравнению с клетками красной крови в плазме и в изотоничном солевом растворе. Изотоничный солевой раствор, йодиксанол, йоверсол, йопамидол и йомепрол в концентрациях 10, 20 и 40 об%



были добавлены к плазме 7 здоровых людей. Концентрация и вид КВ в микстуре имели важнейшее влияние на дискоциты. Установлено, что количество дискоцитов при различных концентрациях растворов существенно зависит от соотношения КВ/плазма в используемой микстуре. Во всех микстурах КВ/плазма йодиксанол/плазма показал наиболее близкие фракции дискоцитов по сравнению с клетками красной крови в плазме. Йодиксанол отличался от других КВ, но в то же время относительно частоты фракции дискоцитов КВ достоверно между собой не отличаются.

Отечественные авторы [24] также оценивали влияние различных КВ на элементы красной крови у пациентов с кардиоишемией при введении йодиксанола, йоверсола и гадобутрола. Они пришли к выводу, что эти препараты снижают (благодаря эффекту дилуции) агрегацию эритроцитов *in vivo*, но не меняют их свойства деформации и не оказывают влияния на процент различных морфологических форм эритроцитов (дискоцитов и эхиноцитов) крови. Влияние гадобутрола на агрегацию эритроцитов характеризуется более выраженным антиагрегантным действием благодаря особым свойствам молекулы этого препарата.

При серповидно-клеточной анемии повреждение эритроцитов возрастает после внутривенного введения КВ. K.L. Campbell и соавт. [25] *in vitro* оценили воздействие КВ на элементы крови. Такое влияние коррелирует с тоничностью, вязкостью, кислотностью и ионной природой КВ. При серповидно-клеточной анемии наименьшим воздействием на эритроциты обладают низкоосмолярные и изоосмолярные КВ. Авторы сделали вывод, что при серповидно-клеточной анемии частота побочных реакций сходна с частотой в популяции без увеличения частоты КИН.

#### **Сравнение различной концентрации КВ, уменьшение объема КВ при МСКТ-исследованиях**

E.W. Goble и J.A. Abdulkarim [26] изучили влияние снижения объема высококонцентрированного йодистого КВ, доставляемого путем мультифазной инъекции во время КТ-пульмоноангиографии, на достижение эффекта снижения дозы КВ без снижения качества КТ-изображения. КТ-пульмоноангиография ретроспективно была оценена у 69 пациентов, которым вводили 100 мл йоверсола 300 мг/мл, введенного со скоростью 5 мл/с, и 70 пациентов, которым вводили 75 мл йоверсола 350 мг/мл, разбавленного во время мультифазного протокола инъекции (старт при скорости 5 мл/с и экспоненциальное снижение скорости). Степень контрастирования проксимального отдела легоч-

ных артерий была измерена в единицах Хаунсфилда. Группы не различались по возрасту, полу и массе тела. Средняя доза йода была ниже в группе 75 мл 350 мг/мл (26,25 и 29,5 г,  $p < 0,0001$ ). Средняя плотность ствола легочной артерии существенно не различалась между группами 75 мл 350 мг/мл и 100 мл 300 мг/мл (365 и 331 ед.Н,  $p = 0,055$ ), хотя она была существенно выше в группе 75 мл в правой (352 и 315 ед.Н,  $p = 0,024$ ) и левой легочной артерии (347 и 312 ед.Н,  $p = 0,028$ ). Контрастирование коррелировало с возрастом и имело корреляционную обратную связь с массой тела ( $p < 0,001$ ). Количество субоптимальных контрастирований (менее 250 ед.Н в стволе легочной артерии) между группами не различалось (12 и 13,  $p = 0,83$ ).

Авторы пришли к выводу, что, используя КВ более высокой концентрации при мультифазной МСКТ, можно добиться отличного эффекта контрастного усиления, вводя меньшие объемы КВ.

W.H. Nijhof и соавт. [27] исследовали другой путь снижения объема введения КВ (при абдоминальной ангиографии) – с помощью применения инъекции тест-болюса КВ с сохранением адекватного количественного и качественного контрастного усиления сосудов. С этой целью обследовали 30 пациентов. Рандомизированно 15 пациентов подверглись мультифазной инъекции и получили 89 мл йоверсола-350 (протокол 1). У 15 пациентов применялся инъекционный протокол с тест-болюсом (протокол 2) – вводили 10 мл тест болюса йоверсола-350 и выполняли КТ-ангиографию с 40 мл КВ. Количественная оценка усиления сосудов выполнялась путем оценки единиц Хаунсфилда в аорте, в 30 позициях от чревного ствола до подвздошных артерий в обеих группах. Качественная оценка осуществлялась по 5-балльной шкале. Средняя плотность была  $280,9 \pm 50,84$  и  $258,60 \pm 39,28$  ед.Н соответственно. При оценке качественных показателей разницы выявлено не было.

#### **Преднаполненные шприцы**

T.J. Vogl и соавт. [28] исследовали целесообразность применения преднаполненных КВ шприцев для оптимизации радиологических процедур и снижения риска контаминации вводимых растворов и улучшения условий коммуникаций пациентов и медработников. Это было наблюдательное неинтервенционное проспективное мультицентровое исследование, выполненное в 72 медуниверситетских учреждениях Германии. Пациентам выполнялась КТ с контрастным усилением йоверсолом. Применяли две формы расфасовки выпуска КВ: флаконы и преднаполненные шприцы. Процедуру использования КВ оценивали с точки зрения эффективно-



сти (остаточный объем КВ, повторное использование КВ) и безопасности (побочные проявления на введение КВ). Всего в исследование было включено 10 836 пациентов. Йоверсол во флаконах использовали в 72% и в преднаполненных шприцах – в 28%. В 22,5% случаев новые флаконы подсоединяли в течение процедуры, а в 80,2% остаточный объем КВ во флаконе потенциально может быть использован для последующих исследований по сравнению с менее чем 1% случаев преднаполненных шприцев. Побочные проявления в целом были у 30 (0,28%) пациентов и только у 4 (0,037%) они были серьезными. Различий использования при этом флаконов и шприцев не выявлено.

Авторы исследования сделали вывод, что введение йоверсола для КТ с контрастным усилением связано с низким уровнем побочных реакций и в целом безопасно и хорошо переносимо. Йоверсол в преднаполненных шприцах ассоциировался с малым резидуальным объемом КВ и меньшим потенциальным риском повторного использования КВ по сравнению с применением КВ во флаконах.

#### **Инвазивные внутриартериальные вмешательства**

Т.М. LaBounty и соавт. [29] оценили последствия применения низкоосмолярных КВ для инвазивной коронарографии и/или чрескожных коронарных вмешательств. Это было ретроспективное мультицентровое наблюдательное исследование, в котором были оценены результаты у 107 994 взрослых пациентов без предшествующего гемодиализа, которым вводили йогексол, йопамидол или йоверсол. Была создана шкала для оценки влияния КВ с учетом возраста, пола, общего статуса, пути госпитализации пациента, тяжести его заболевания, специализации врача, выполняющего процедуру, сопутствующих заболеваний и вида процедуры. Авторы сделали вывод: смертность, потребность в гемодиализе или в повторной госпитализации для лечения КИН были редкостью, без видимых клинических преимуществ какого-то из применяемых для диагностических и лечебных целей низкоосмолярного КВ.

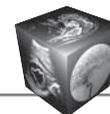
#### **Обсуждение полученных результатов**

Как видно, в литературе до сих пор обсуждаются вопросы, которые, казалось бы, давно нашли свое окончательное решение, – сравнение свойств неионных и ионных КВ, низко- и изоосмолярных КВ. Причем складывается впечатление, что окончательная точка в споре о целесообразности применения низко- и изоосмолярных КВ поставлена никогда не будет. Ибо во всех исследованиях рас-

сматриваются, как правило, частные вопросы, а выборки пациентов, несмотря на их многочисленность, все равно никогда не будут идентичными по всему спектру параметров, влияющих на проявления побочного действия КВ, даже если по многим параметрам группы однотипны. Анализ побочных реакций является трудоемкой процедурой, так как требует определенных затрат на организацию подобных исследований, составление опросников, их рассылку по почте, анализ полученных данных. Очень важно правильно формулировать вопросы опросника, так как многие пациенты совершенно по-разному реагируют на побочные проявления введения рентгеноконтрастных средств, а их субъективная оценка тяжести проявлений также может быть различной. Непредвзятые факты влияния на гуморальный статус и иммунитет пациентов одного или целой серии контрастных средств в любых исследованиях, особенно крупных, основанных на результатах обследования больших популяций, чрезвычайно важны для клинической практики.

Нефропатия, индуцированная введением КВ, уже многие годы является темой интенсивной научной и практической дискуссии. С одной стороны, это понятно – почки и есть тот орган, который берет на себя всю нагрузку по элиминации рентгеноконтрастных веществ в норме. С другой стороны, почки не являются единственным органом, на который рентгеноконтрастные вещества оказывают побочное действие. Такому воздействию подвергаются практически все внутренние органы, которые реагируют выбросом в кровь внутритканевых ферментов [30]. КИН на многие годы стала полем серьезных научных и околонучных баталий на тему достоинств и недостатков моно- и димерных неионных контрастных средств и “соревнования” отдельных представителей этих классов между собой. Со временем объем информации накапливается, а значит, возрастает уровень ее объективности.

Вероятно, бессмысленно выискивать достоинства и недостатки тех или иных лекарственных форм или препаратов, созданных на их основе, так как известно, что идеальных форм и их воплощений не существует. Однако приведенные выше данные о сравнительных исследованиях с включением в группу низкоосмолярных КВ йоверсола или непосредственного его сравнения с изоосмолярным препаратом йодиксанолом свидетельствуют о высокой клинико-диагностической эффективности йоверсола и повышенном интересе исследователей и врачей-практиков к его свойствам при контрастировании сосудов и тканей и воздействии на органы и системы организма.



Использование в одном отделении лучевой диагностики разных контрастных препаратов является частным отражением антимонопольной политики в медицине. Ко всему прочему у пациентов могут быть проявления индивидуальной непереносимости некоторых препаратов из одной и той же группы, но абсолютная переносимость других. Следовательно, возможность выбора КВ внутри отделения является залогом снижения риска побочных проявлений применения КВ. Вторым, очень важным элементом является доступность КВ, отражением которой есть его цена. К сожалению, не всегда низкая цена и надежность КВ коррелируются. Некоторые препараты могут быть дороже других, но это оправдано, если связано с их эффективностью (в перерасчете цены на стоимость 1 мг йода в растворе) и безопасностью. И наконец, немаловажным являются удобство и надежность безопасного применения КВ.

Очевидно, что КВ, перелитое в немаркированный шприц, менее безопасно, чем находящееся в уже маркированном и стерильно упакованном шприце (человеческий фактор, к сожалению, никто не отменял). В связи с этим можно высказать такое пожелание: современная МСКТ выполняется при введении КВ двухголовчатым инъектором. Наличие преднаполненного КВ в стерильном шприце ускоряет процесс подготовки инъекционной системы к исследованию, однако не исключает полностью возможность контаминации инъекционной системы при заполнении пустого (второго) шприца солевым раствором. И хотя такая возможность контаминации все же больше теоретическая, идеальным было бы наличие единой упаковки, содержащей два преднаполненных и маркированных шприца (с КВ и солевым раствором) и инъекционную систему катетеров. Это не только упростило бы подготовку к исследованиям, но и намного облегчило бы процесс закупки расходных материалов для подобных исследований.

### Заключение

Пока готовилась рукопись этой статьи, вездесущий и всезнающий Интернет сообщил, что одна очень уважаемая в мире высокотехнологичная компания отказывается продавать запасные части для медицинского оборудования, проданного в Россию. Плохая тенденция, ибо, как известно, “дурной пример заразителен”. Не хочется верить, но если такое желание все же будет реализовано, то российским рентгенологам впору перечитывать ранние произведения молодых врачей А. Чехова и М. Булгакова и осваивать исторический опыт земской медицины. Но чтобы этого не произошло и чтобы даже мысль не была направлена

на такой очевидный регресс, медицинское оборудование и запчасти к нему, и расходные материалы, и лекарства должны быть (или становиться) российскими. Йоверсол относится к группе КВ, которые отлично зарекомендовали себя при лабораторных испытаниях и массовых клинических исследованиях. Это качественный и надежный оригинальный препарат, и он должен быть в арсенале диагностических средств отделений лучевой диагностики, кабинетов КТ.

### Список литературы / References

1. Кармазановский Г.Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. Монография. М.: Видар-М., 2005. 376 с. Karmazanovsky G.G. Spiral'naja komp'juternaja tomografija: boljusnoe kontrastnoe usilenie. Moscow., Vidar-M., 2005, 376 p. (In Russian)
2. Callahan M.J., Poznauskis L., Zurakowski D., Taylor G.A. Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital-retrospective analysis of data in 12,494 patients. *Radiology*. 2009; 250 (3): 674–681.
3. Gomi T., Nagamoto M., Hasegawa M. et al. Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? *Eur. Radiol.* 2010; 20 (7): 1631–1635.
4. Rossi C., Reginelli A., D'Amora M. et al. Safety profile and protocol prevention of adverse reactions to uroangiographic contrast media in diagnostic imaging. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2014; 28 (1): 155–165.
5. Seong J.M., Choi N.K., Lee J. et al. Comparison of the safety of seven iodinated contrast media. *J. Korean. Med. Sci.* 2013; 28 (12): 1703–1710.
6. Torres M.J., Gomez F., Dona I. et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012; 67 (7): 929–935.
7. Lövborg H., Eriksson L.R., Jönsson A.K. et al. A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68 (8): 1183–1189.
8. Trout A.T., Dillman J.R., Ellis J.H. et al. Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children – a survey of Society of Chairs of Radiology in Children's Hospitals (SCORCH) member institutions. *Pediatr. Radiol.* 2011; 41 (10): 1272–1283.
9. Rudnick M.R., Davidson C., Laskey W. et al. VALOR Trial Investigators. Collaborators (38) Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am. Heart. J.* 2008; 156 (4): 776–782.
10. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 491–499.
11. Sharma S.K. Iodinated contrast media and contrast-induced nephropathy: is there a preferred cost-effective agent? *J. Invasive Cardiol.* 2008; 20 (5): 245–248.



12. Heinrich M.C., Häberle L., Müller V. et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009; 250 (1): 68–86.
13. Hernández F., Mora L., García-Tejada J. et al. Comparison of iodixanol and ioversol for the prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients after coronary angiography or angioplasty. *Rev. Esp. Cardiol*. 2009; 62 (12): 1373–1380.
14. Zhao J., Huang Y., Song Y. et al. Low osmolar contrast medium induces cellular injury and disruption of calcium homeostasis in rat glomerular endothelial cells in vitro. *Toxicol. Lett*. 2009; 185 (2): 124–131.
15. Reed M., Meier P., Tamhane U.U. et al. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2009; 2 (7): 645–654.
16. Biondi-Zoccai G., Lotrionte M., Thomsen HS. et al. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: evidence from a network meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2014; 172 (2): 375–380.
17. Jensen H., Doughty R.W., Grant D., Myhre O. The effects of the iodinated X-ray contrast media iodixanol, iohexol, iopromide, and ioversol on the rat kidney epithelial cell line NRK 52-E. *Ren Fail*. 2011; 33 (4): 426–433.
18. Karlsberg R.P., Dohad S.Y., Sheng R. Iodixanol Peripheral CTA Study Investigator Panel. Collaborators (29). Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media. *J. Nephrol*. 2010; 23 (6): 658–666.
19. Jost G., Lengsfeld P., Lenhard D.C. et al. Viscosity of iodinated contrast agents during renal excretion. *Eur. J. Radiol*. 2011; 80 (2): 373–377.
20. George M., Shannon M. Intravenous contrast agents and associated changes in serum osmolality. *Pediatr. Emerg. Care*. 2009; 25 (9): 555–557.
21. Brunette J., Mongrain R., Rodés-Cabau J. et al. Comparative rheology of low- and iso-osmolarity contrast agents at different temperatures. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2008; 71 (1): 78–83.
22. Fågerstam J.P., Ostberg A.K., Eriksson A.C. et al. Similar inhibition of platelet adhesion, P-selectin expression and plasma coagulation by ioversol, iodixanol and ioxaglate. *Br. J. Radiol*. 2010; 83 (989): 401–410.
23. Mrowietz C., Franke R.P., Jung F. Influence of different radiographic contrast media on the echinocyte formation of human erythrocytes. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2012; 50 (1–2): 35–47.
24. Киселева О.А., Усенко А.Н., Шимановский Н.Л., Фирсов Н.Н. Агрегация, деформация и морфология эритроцитов у пациентов с кардиоишемией после инъекции йоверсола, йодиксанола и гадобутрола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73 (12): 36–38.  
Kiseleva O. A., Usenko A.N., Shimanovskii N.L., Firsov N.N. Aggregation, Deformation and Morphology of Erythrocytes in Patients with Ischemic Heart Disease after Injection of Ioversol, Iodixanol and Gadobutrol. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2010; 73 (12): 36–38. (In Russian)
25. Campbell K.L., Hud L.M., Adams S. et al. Safety of iodinated intravenous contrast medium administration in sickle cell disease. *Am. J. Med*. 2012; 125 (1): 100. e11-6.
26. Goble E.W., Abdulkarim J.A. CT pulmonary angiography using a reduced volume of high-concentration iodinated contrast medium and multiphasic injection to achieve dose reduction. *Clin. Radiol*. 2014; 69 (1): 36–40.
27. Nijhof W.H., van der Vos C.S., Anninga B. et al. Reduction of contrast medium volume in abdominal aorta CTA: multiphasic injection technique versus a test bolus volume. *Eur. J. Radiol*. 2013; 82 (9): 1373–1378.
28. Vogl T.J., Wessling J., Buerke B. An observational study to evaluate the efficiency and safety of ioversol pre-filled syringes compared with ioversol bottles in contrast-enhanced examinations. *Acta Radiol*. 2012; 53 (8): 914–920.
29. LaBounty T.M., Shah M., Raman S.V. et al. Within-hospital and 30-day outcomes in 107,994 patients undergoing invasive coronary angiography with different low-osmolar iodinated contrast media. *Am. J. Cardiol*. 2012; 109 (11): 1594–1599.
30. Короткина Р.Н., Кармазановский Г.Г., Шуракова А.Б., Никитаев Н.С., Дикова О.Н., Сеницын Г.С., Соколова Г.В., Бурцева Н.А., Ермолюк И.М., Курочкина А.И., Карелин А.А. Исследование побочного действия некоторых рентгеноконтрастных веществ на функцию клеток печени и почек с помощью клеток печени и почек с помощью органоспецифических ферментов. *Медицинская визуализация*. 2004; 5: 125–129.  
Korotkina R.N., Karmazanovsky G.G., Shurakova A.B. et al. Research of Some XRay Contrast Agents Side Effect on the Function of Kidneys and Liver's Cells with the Help of Organic Specific Enzymes. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2004; 5: 125–129. (In Russian)