

# ЧАСТОТА ОСТРЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НИЗКООСМОЛЯРНЫХ НЕИОННЫХ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ. ЕСТЬ ЛИ РАЗЛИЧИЯ?

Европейская Радиология (2010) 20: 1631-1635

DOI 10.1007/s00330-009-1698-6

КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Татсуя Гоми (Tatsuya Gomi)

Масаши Нагамото (Masashi Nagamoto)

Макото Насегава (Makoto Hasegawa)

Асако Катох (Asako Katoh)

Мики Сугияма (Miki Sugiyama)

Нозому Мурата (Nozomu Murata)

Тошиюки Кунихиро (Toshiyuki Kunihiro)

Эхиичи Кохда (Ehiichi Kohda)

Существуют различные сообщения о побочных лекарственных реакциях на йодсодержащие контрастные вещества [1-6]. Согласно этим данным, частота легких и тяжелых НЛР на низкоосмолярные неионные контрастные вещества составляет 3,1% и 0,04% соответственно [1-3].

Наиболее часто встречаются острые НЛР легкой степени выраженности. На сегодняшний день все используемые в клинической практике контрастные вещества характеризуются надежным профилем безопасности. Однако все предыдущие исследования были выполнены на небольших популяциях пациентов, что является их существенным недостатком [7-12]. В итоге, полученные результаты этих исследований не имели значительных отличий; хотя и были выявлены различия в частоте острых НЛР в зависимости от пола [13] и возраста [3]. До сих пор не было сообщений о проспективных контролируемых исследованиях различных НОРКВ, выполненных на большой популяции пациентов. В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка частоты острых нежелательных лекарственных реакций пяти НОРКВ при проведении КТ.

## Материалы и методы

В исследование включили 8 931 пациента в возрасте от 0 до 100 лет (средний возраст 65 лет), которым проводили КТ с контрастным усилением в период с июня 2004 г. по май 2007 г. в Университете Тохо медицинского центра Охаши. Пациенты рандомизированы на следующие 5 групп: группу А (группу йомепрола 300 мг/мл) — 1 751 пациент; группу В, (группу йопамидола 300 мг/мл) — 1 697 пациентов; группу С (группу йогексола 300 мг/мл) — 1 792 пациента; группу D (группу йопромиада 300 мг/мл) — 1 805 пациентов; группу E (группу йоверсола 300 мг/мл) — 1 886 пациентов. Контрастные вещества в объеме 10-100 мл вводили в лок-

тевую вену со скоростью 1-2 мл/с посредством инжектора. К критериям исключения отнесены: почечная недостаточность, беременность, изначальная клиническая нестабильность пациента, использование 100 мл и более миллилитров НОРКВ, гепатоцеллюлярная карцинома. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на применение НОРКВ.

Для проведения КТ использовались три спиральные системы: Аквилон (Aquilion) 16 и 64, Тошиба Медикал Системз, Насу, Япония; Лемаж (Lemage), GE Йококава Медикал Системз, Хио, Япония.

Регистрировались следующие данные: дата исследования, возраст, пол, вес тела, исследуемые области, сопутствующие заболевания (заболевания сердца, сахарный диабет и нарушение функции печени), медицинский и аллергологический анамнез, предыдущее назначение НОРКВ и НЛР, сопутствующее лечение, дозы и скорость введения НОРКВ. Присутствующие при КТ радиологи и лечащие врачи регистрировали все острые НЛР, развившиеся непосредственно во время или в течение 1 часа после инъекции НОРКВ, а также проводимую терапию НЛР.

Для сравнения частоты острых НЛР использовались критерий хи-квадрат  $mxn$ , критерий хи-квадрат  $2x2$  и множественная логистическая регрессия. Считалось, что значение  $p < 0,05$  означает статистически значимый результат.

## Результаты

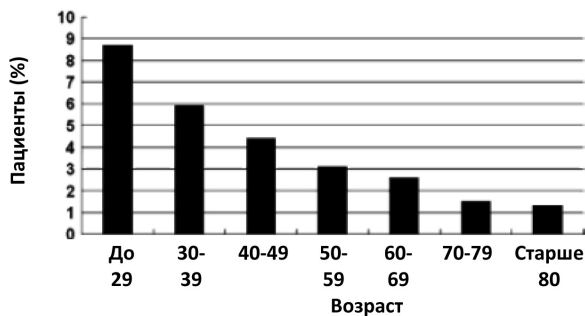
Острые нежелательные лекарственные реакции наблюдались у 241 (2,7%) из 8 931 пациента. Значительной разницы между пациентами по полу, возрасту и весу тела не наблюдалось. Случаев тяжелых осложнений, представляющих угрозу для жизни и требующих немедленного перевода паци-

ента в отделение интенсивной терапии, не было. Статистически значимо частота острых НЛР ( $p < 0,01$ ) коррелировала с видом НОРКВ, возрастом пациента, периодом исследования, с частотой нежелательных лекарственных реакций на йодсодержащие НОРКВ в анамнезе и временем назначения контрастного вещества.

Острые НЛР зарегистрированы у 69 (3,9%) из 1 751 пациента в группе йомепрола, у 38 (2,2%) из 1 697 пациентов в группе йопамидола, у 36 (2,0%) из 1 792 пациентов в группе йогексола, у 64 (3,5%) из 1 805 пациентов в группе йопромида и у 34 (1,8%) из 1 886 пациентов в группе йоверсола. Частота острых НЛР была статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) в группе йомепрола, по сравнению с таковой группы йопамидола, йогексола и йоверсола, и значительно выше ( $p < 0,01$ ) в группе йопромида, по сравнению с группами йогексола и йоверсола (Таблица 1).

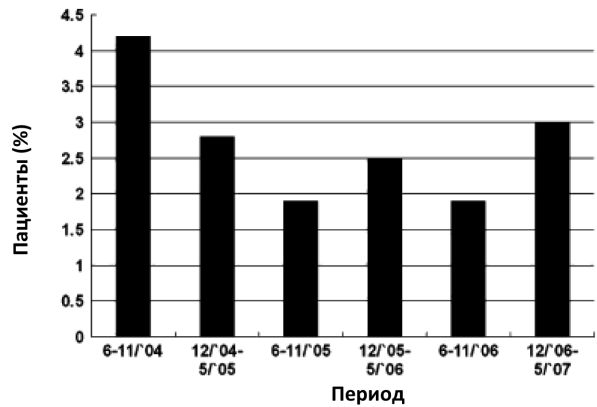
Общая частота острых нежелательных лекарственных реакций была значительно выше:

- (1) у пациентов в возрасте до 60 лет по сравнению с пациентами старшей возрастной группы ( $\geq 60$  лет),  $p < 0,01$  (Рис. 1),
- (2) в первом периоде исследования (в первый год) по сравнению со средним (второй год) и поздним (последний год) периодами,  $p < 0,05$  (Рис. 2),
- (3) у пациентов с НЛР на НОРКВ в анамнезе, по сравнению с теми, у кого нежелательных лекарственных реакций ранее не наблюдалось,  $p < 0,01$  (Рис. 3), и
- (4) у тех, кому контрастные вещества вводили впервые по сравнению с пациентами, которым их назначали ранее ( $p < 0,01$ ) (Рис. 4).



**Рис. 1.** Частота развития НЛР в зависимости от возраста

Частота острых НЛР была значительно выше у пациентов более молодого возраста (до 60 лет), по сравнению с пациентами старшей возрастной группы:  $\geq 60$  лет ( $p < 0,01$ )

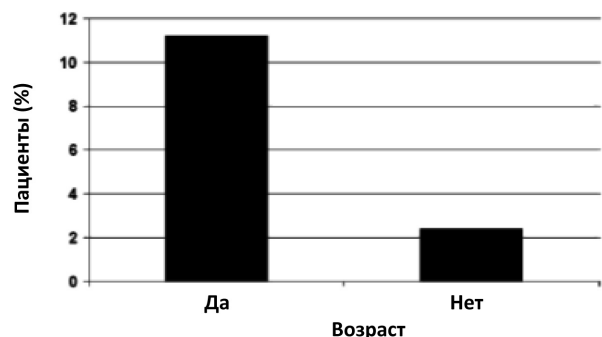


**Рис. 2.** Частота НЛР в зависимости от периода исследования.

Частота острых НЛР была значительно выше в первом периоде, по сравнению с последующими периодами ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимой корреляции между ПЛР и полом, весом тела, областью исследования, дозой и скоростью введения НОРКВ не выявлено.

Частота острых НЛР коррелировала с дозой НОРКВ в каждой группе. В группе йопромида частота НЛР была достоверно выше для объема НОРКВ 69 мл или менее, а также для объема 70-79 мл и 80 мл или более. Частота возникновения и значение  $p$  для каждого из контрастных веществ в объемах 69 мл или менее, 70-79 мл и 80 мл или более были следующими: йомепрол (16,7%, 0%, 3,9%,  $p = 0,0570$ ), йопамидол (9,1%, 5,6%, 2,2%,  $p = 0,2001$ ), йогексол (14,3%, 0%, 1,9%,  $p = 0,0513$ ), йопроמיד (12,5%, 16,7%, 3,4%,  $p = 0,0043$ ), йовер-

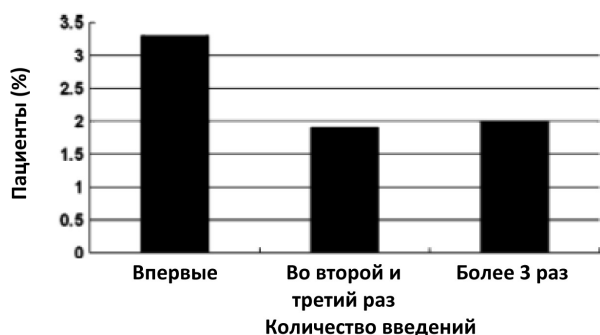


**Рис. 3.** Сравнение частоты НЛР в группе пациентов, получивших НОРКВ впервые, и группе больных, имеющих опыт приема НОРКВ без НЛР в анамнезе. Частота развития острых НЛР значительно выше у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении НЛР ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1

**Зависимость частоты НЛР от НОРКВ**

	Йомепрол	Йопамидол	Йогексол	Йопраמיד	Йоверсол	Всего
Количество пациентов	1 751	1 697	1 792	1 805	1 886	8 931
Количество пациентов с острыми НЛР	69	38	36	64	34	241
Процент (%)	3,9	2,2	2	3,5	1,8	2,7



**Рис. 4.** Частота НЛР в зависимости от количества предыдущих назначений НОРКВ  
Частота развития острых НЛР значительно выше у пациентов, которым контрастные вещества вводили впервые, по сравнению с теми, кто получал их ранее ( $p < 0,01$ )

### Обсуждение

Публикаций, касающихся результатов проспективных рандомизированных сравнительных исследований НЛР разных НОРКВ до настоящего времени не было. Таким образом, это — первая работа, где сравнивается частота развития НЛР на введение пяти различных НОРКВ на примере большой популяции пациентов.

В настоящем исследовании НЛР наблюдали у 241 из 8 931 пациента (2,7%), что соответствует результатам клинических исследований, проведенных Катаяма (Katayama) и соавт. [1] и Томсен (Thomsen) и соавт. [2, 3]. Как и в предыдущих работах [1], значительных различий в зависимости от пола не наблюдалось.

Сравнительный анализ НЛР разных НОРКВ показал, что йомепрол наиболее часто вызывает НЛР, особенно легкой степени тяжести. Более вы-

Таблица 2

### Острые НЛР, потребовавшие лечения

Симптом	Количество пациентов	Примененные препараты	Примененные препараты
Зуд	7	Антигистаминный препарат, глюкокортикостероид, противоаллергическое средство	купирована
Высыпания	17	Антигистаминный препарат, глюкокортикостероид, противоаллергическое средство	купирована
Заложенность носа	6	Антигистаминный препарат, глюкокортикостероид, противоаллергическое средство	купирована
Необычные ощущения в горле	3	Антигистаминный препарат, глюкокортикостероид, противоаллергическое средство	купирована
Тошнота и/или рвота	27	Глюкокортикостероид, противорвотное средство	купирована

сол (8,3%, 0%, 1,8%,  $p = 0,1644$ ). Наблюдалась статистически достоверная разница в частоте развития побочных НЛР при применении малых объемов йопромаида. Среди десяти случаев НЛР при дозе 79 мл, три из пяти случаев наблюдались в возрасте 49, а три из четырех случаев — при введении йопромаида пациентам без предшествующего опыта применения НОРКВ. Эти факторы могли иметь значение для развития НЛР.

В 60 (0,67%) из 8 391 наблюдений острые НЛР потребовали медицинскую помощь (Таблица 2). Статистически значимая корреляция ( $p < 0,01$ ) была обнаружена между частотой острых НЛР, потребовавших лечения, периодом исследования и возрастом. Статистически значимой взаимосвязи между частотой острых НЛР и лечением, видом НОРКВ, полом, возрастом, временем назначения контрастного вещества обнаружено не было.

сокая частота развития НЛР наблюдалась и в группе йопромаида. По сравнению с данными текущего исследования, результаты предыдущих работ не выявили статистически значимого различия в частоте НЛР между различными неионными НОРКВ [7-12]. Это несоответствие результатов может быть объяснено относительно низким количеством пациентов, оцененных в предыдущих исследованиях, или, возможно может быть обусловлено расовыми различиями этих исследований: все предыдущие клинические исследования были проведены в Европе и Соединенных Штатах, а пациенты-участники данного исследования были японцы.

Частота развития НЛР зависит от вязкости, гидрофильности, содержания ионов и рН контрастного вещества. Все оцениваемые НОРКВ в данном исследовании являются неионными мономерными НОРКВ, их осмолярность — в пределах 610-

710 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О. Хорошо известно, что при увеличении осмолярности частота НЛР возрастает. Однако, в данном исследовании, два контрастных вещества с низкой осмолярностью — йомепрол (620 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О) и йопромид (610 мОсм/кг Н<sub>2</sub>О), — показали наиболее высокую частоту НЛР. Мы полагаем, что фактор осмолярности не оказал существенного влияния, так большой разницы в осмолярности между контрастными веществами в данном исследовании не было, по сравнению с различиями между неионными НОРКВ и ионными контрастными веществами.

При разделении всего срока исследования на ранний период (первый год), средний период (второй год) и поздний период (последний год), частота развития НЛР была выше в ранний период, что соответствует данными предыдущих клинических исследований [14].

Частота НЛР снижалась с возрастом и была значительно более низкой у пациентов старшей возрастной группы (≥60 лет). Предыдущие исследования демонстрируют различные данные касательно возраста, варьируя от высокой частоты НЛР у молодых пациентов (в возрасте 20-29 лет) [1], до высокой частоты у пациентов средней и старшей возрастных групп (40-49 и 60-69 лет) [3]. В данном исследовании высокая частота НЛР наблюдалась в более молодом возрасте. Мы допускаем, что, возможно, у более молодых пациентов имел место более выраженный психофизиологический эффект.

Что касается числа предыдущих введений йодсодержащих контрастных веществ, частота НЛР была выше у пациентов, которым НОРКВ вводили впервые. Такой результат можно объяснить следу-

ющим образом: пациенты, у которых ранее наблюдались побочные реакции на контрастные вещества, пытаются избежать их назначений в будущем, а пациенты с первичным назначением могут испытывать нервное напряжение по поводу введения контрастных веществ, что может увеличивать частоту НЛР. Степень беспокойства пациентов можно снизить, проведя перед процедурой соответствующее разъяснение о том, какие НЛР могут возникнуть при введении контрастных веществ.

Значительных отличий в частоте НЛР между весовыми группами не наблюдалось, возможно, из-за ограничения суммарной дозы до 100 мл, таким образом был снижен разброс показателей веса пациентов, включенных в исследование. Не было значительной разницы относительно скорости введения; исключение пациентов, которым проводили динамическую КТ, устраняло существенные различия в скорости введения.

В представленном исследовании существуют ограничения: исследование не было двойным слепым и многоцентровым, а исследователи могли находиться под психологическим влиянием результатов сходных предыдущих исследований, которые проводились в Японии.

В итоге, проспективно сравнена частота НЛР пяти неионных йодсодержащих НОРКВ. Значительно более высокая частота НЛР была зарегистрирована при применении йомепрола и йопромиды, и у пациентов более молодого возраста. Молодым людям предпочтительнее назначать НОРКВ с наиболее низкой частотой НЛР: йоверсол, йопамидол и йогексол.