

Н.Л. Шимановский



**БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**

**ЛУЧЕВАЯ
ДИАГНОСТИКА**

Контрастные средства

**Руководство по рациональному
применению**

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2009

УДК 616-073.75
ББК 53.6
Ш61

Ш61 Шимановский Н.Л.

Контрастные средства: руководство по рациональному применению. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 464 с.: ил. (Библиотека врача-специалиста).

ISBN 978-5-9704-1270-1

В руководстве рассмотрены методические особенности применения современных контрастно-диагностических средств для повышения эффективности лучевой диагностики.

Описаны физико-химические свойства йодированных рентгеноконтрастных средств и их роль в развитии возможных побочных реакций. Указаны способы профилактики и лечения нежелательных реакций. Изложены современные технологии использования рентгеноконтрастных средств при ангиографии, компьютерной томографии, экскреторной урографии, миелографии, лимфографии.

Описаны принципы магнитно-резонансной визуализации и применения магнитно-резонансных контрастных средств для визуализации ЦНС, проведения магнитно-резонансной ангиографии, диагностики заболеваний коронарных артерий и ишемии миокарда, заболеваний почек, суставных повреждений, опухолевых образований молочной железы, матки, яичников и гепатобилиарной системы, рассеянного склероза.

Предназначено для специалистов, работающих в области лучевой диагностики с контрастным усилением, фармакологов, студентов и аспирантов медицинских вузов, интересующихся современными технологиями искусственного контрастирования и эндоваскулярной хирургии.

УДК 616-073.75
ББК 53.6

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

© Шимановский Н.Л., 2008
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2009

ISBN 978-5-9704-1270-1

Оглавление

Аббревиатуры	8
Введение	9
ЧАСТЬ 1. Основные типы контрастно-диагностических средств	15
Глава 1. Химическая структура, классификация и клиническое применение контрастно-диагностических средств	16
1.1. Рентгеноконтрастные средства	17
1.2. Магнитно-резонансные контрастные средства	47
1.3. Ультразвуковые контрастные средства	48
1.4. Радиофармацевтические средства	49
ЧАСТЬ 2. Рентгеноконтрастные средства	51
Глава 2. Нежелательные реакции при применении йодированных рентгеноконтрастных средств	52
2.1. Механизм развития и классификация	52
2.2. Причины развития	62
2.3. Антитиреоидное действие	82
2.4. Факторы риска	84
2.5. Профилактика и лечение	85
2.6. Первая помощь при развитии острых и отсроченных побочных реакций и осложнений	92
Глава 3. Роль физико-химических свойств йодированных рентгеноконтрастных средств в их переносимости	97
3.1. Растворимость в воде	97
3.2. Вязкость	99
3.3. Осмоляльность и осмолярность	100
3.4. Липофильность	102
3.5. Электрический заряд	102
3.6. Связывание рентгеноконтрастных средств с белками	103

Глава 4. Роль контраст-индуцированной нефропатии в общей безопасности йодированных рентгеноконтрастных средств	104
4.1. Этиология и патогенез	104
4.2. Критерии диагностики контраст-индуцированной нефропатии.	120
4.3. Механизмы развития контраст-индуцированной нефропатии.	122
4.4. Профилактика контраст-индуцированной нефропатии.	142
Глава 5. Отсроченные (замедленные) побочные реакции на йодированные рентгеноконтрастные средства	148
5.1. Этиология, патогенез и эпидемиология	148
5.2. Клинические проявления	150
5.3. Факторы риска	151
5.4. Механизмы развития отсроченных побочных реакций	154
5.5. Заключение	155
Глава 6. Методы контрастирования сосудов с помощью неионных рентгеноконтрастных средств	157
6.1. Коронарография.	159
6.2. Периферическая артериография	162
6.3. Церебральная ангиография.	163
6.4. Венография (флебография)	163
Глава 7. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств при компьютерной томографии	165
7.1. Общие принципы компьютерной томографии	165
7.2. Компьютерная томография головного мозга.	175
7.3. Компьютерная томография печени	176
7.4. Компьютерная томография поджелудочной железы	182
7.5. Компьютерная томография почек	184
7.6. Компьютерная томография брюшинного пространства	187
7.7. Компьютерная томография органов малого таза	188
7.8. Определение стадии рака легкого	190
7.9. Компьютерная томография сердца и коронарных сосудов.	191
7.10. Компьютерная ангиография	192
7.11. Заключение	201

Глава 8. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств в диагностике урологических заболеваний.	207
Глава 9. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств при миелографии	217
Глава 10. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств при лимфографии	221
Глава 11. Наиболее часто возникающие вопросы при использовании рентгеноконтрастных средств	225
ЧАСТЬ 3. Магнитно-резонансные контрастные средства	231
Глава 12. Принципы магнитно-резонансного контрастирования и магнитно-резонансные контрастные средства	232
12.1. Феномен ядерно-магнитного резонанса и устройство томографов	232
12.2. Создание и внедрение в клиническую практику магнитно-резонансных контрастных средств	240
12.3. Классификация современных магнитно-резонансных контрастных средств	253
12.4. Фармакокинетика внеклеточных магнитно-резонансных контрастных средств	258
12.5. Клиническое применение внеклеточных магнитно-резонансных контрастных средств	258
12.6. Ангиографические макромолекулярные вещества	265
12.7. Тканеспецифические магнитно-резонансные контрастные средства	266
12.8. Цифровая субтракционная магнитно-резонансная томография головного мозга с использованием гадолиния	273
12.9. Заключение	275
Глава 13. Применение магнитно-резонансных контрастных средств для контрастирования центральной нервной системы (преимущества использования 1,0-молярного МРКС).	276
13.1. Особенности проведения исследований.	276
13.2. Изучение перфузии головного мозга.	284
13.3. Контрастирование опухолей головного мозга.	287

Глава 14. Применение магнитно-резонансных контрастных средств для диагностики рассеянного склероза	291
Глава 15. Применение магнитно-резонансных контрастных средств при магнитно-резонансной ангиографии.	303
Глава 16. Применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением для диагностики заболеваний коронарных артерий и ишемии миокарда	319
Глава 17. Применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением при заболеваниях почек	321
17.1. Особенности метода.	321
17.2. Диагностика морфологических изменений в почках.	324
17.3. Диагностика функциональных нарушений почек	327
Глава 18. Повышение эффективности диагностики суставных повреждений с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением.	341
18.1. Прямая магнитно-резонансная артрография	342
18.2. Непрямая магнитно-резонансная артрография	344
18.3. Заключение	355
Глава 19. Применение магнитно-резонансных контрастных средств для диагностики опухолей молочной железы.	357
19.1. Особенности метода.	357
19.2. Протокол магнитно-резонансной томографии молочных желез с контрастным усилением	372
19.3. Магнитно-резонансная томография при отдельных заболеваниях молочных желез.	378
19.4. Специфичность и чувствительность магнитно-резонансной томографии молочных желез с контрастным усилением	382
19.5. Заключение	386
Глава 20. Применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением при диагностике эндометриоза	388
Глава 21. Диагностика заболеваний гепатобилиарной системы с помощью гадооксетовой кислоты.	396

21.1. Возможности исследования гепатобилиарной системы	396
21.2. Фармакокинетика гепатотропных магнитно-резонансных контрастных средств	399
21.3. Механизм контрастирующего эффекта	401
21.4. Заключение	414
Глава 22. Применение препаратов гадолиния в качестве рентгеноконтрастных средств	418
Глава 23. Стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств и развитие нефрогенного системного фиброза	427
23.1. Физико-химические свойства внеклеточных гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств	428
23.2. Псевдогипокальциемия при использовании линейных неионных гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств	433
23.3. Нефрогенный системный фиброз	434
23.4. Заключение	439
ЧАСТЬ 4. Ультразвуковые контрастные средства	441
Глава 24. Принцип действия и классификация ультразвуковых контрастных средств	442
Глава 25. Клиническое применение ультразвуковых контрастных средств	445
25.1. Ультразвуковые контрастные средства для клинического применения	445
25.2. Экспериментальные ультразвуковые контрастные средства	449
25.3. Заключение	453
Литература	455
Глоссарий	457

Аббревиатуры

Gd-DTPA — гадолиниевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты

HU — единица Хаунсфильда

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КТ — компьютерная томография

МРА — магнитно-резонансная ангиография

МРКС — магнитно-резонансные контрастные средства

МРТ — магнитно-резонансная томография

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

НСФ — нефрогенный системный фиброз

РКС — рентгеноконтрастные средства

СКТ — спиральная компьютерная томография

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

T₃ — трийодтиронин

T₄ — тироксин

ТТГ — тиреотропный гормон

УЗИ — ультразвуковое исследование

УЗКС — ультразвуковые контрастные средства

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма

® — лекарственное средство не зарегистрировано в РФ

© — лекарственное средство в РФ аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств

▲ — торговое название лекарственного средства

Введение

Лучевая диагностика заболеваний внутренних органов человека основана на неодинаковых физико-химических свойствах различных тканей организма, т.е. их неодинаковой пропускающей способности по отношению к тому или иному виду проникающих лучей. Теоретически эффективность любого вида лучевой диагностики (основанного на использовании магнитного резонанса, ультразвука, γ -квантов различной энергии) можно многократно увеличивать с помощью методов искусственного контрастирования, суть которых заключается в использовании определенных химических соединений, позволяющих получать изображение требуемых анатомических структур. После появления первых рентгенограмм костной системы, сделанных Конрадом Рентгеном в 1895 г., у врачей-исследователей сразу возникла идея искусственного контрастирования сосудистой системы для получения ее изображений при проведении рентгенографии. И уже в 1896 г. были получены первые ангиограммы с помощью эмульсии карбоната кальция и свинцовых шариков у людей после их смерти. Затем начались поиски химических соединений, которые можно было бы вводить живым людям. Это оказалось более сложным делом, и только после объединения усилий химиков, фармакологов и радиологов под руководством проф. Макса Дорна, а затем проф. Вальтера Шеллера (Германия) в 1921 г. было разработано первое рентгеноконтрастное средство (РКС) для прижизненного использования умбренала[®] (20% раствор йодистого лития). С его помощью удавалось получить рентгенологическое изображение мочевых путей и кровеносных сосудов.

Достаточно плохая переносимость умбренала[®] стимулировала поиск новых рентгеноконтрастных веществ, и под руководством проф. Дорна и проф. Шеллера начались первые работы по синтезу органических соединений йода. Историческим достижением стал синтез первого органического йодированного препарата — пиридо-на[®] (Бинц и Рэт, Суик, 1928). После клинических испытаний этого вещества началось широкое практическое применение первого в мире йодсодержащего органического рентгеноконтрастного средства

для внутрисосудистого введения уроселектана[®] (монойодсодержащее соединение, иопакс[®], 1929), затем уроселектана В[®] (дийодсодержащее соединение, йодометамат[®], 1932) — прообраза современных йодированных РКС. Лауреат Нобелевской премии докт. В. Форсман в 1929 г. с помощью уроселектана[®] провел первое в мире зондирование правого желудочка сердца в эксперименте на животных, а затем на себе. Уроселектан В[®] оставался стандартным препаратом для рентгеноконтрастных исследований почек, мочевого пузыря и сосудов до 50-х гг. прошлого века.

В России первым РКС для внутрисосудистого введения стал монойодсодержащий препарат метиодала[®] (сергозин, 1935), который, несмотря на заметную токсичность, позволил отечественным рентгенологам приобрести собственный опыт проведения ангиографии и урографии. Затем был создан двуийодсодержащий препарат диодон[®] (кардиотраст, 1953) с меньшей токсичностью и более высокой диагностической эффективностью, сравнимой с уроселектаном В[®].

Параллельно с развитием ангиоурографических средств начался поиск контрастных препаратов для контрастирования желчевыделительной системы. Используя открытый в 1909 г. феномен избирательного выделения с желчью фенолтетрахлорфталеина, Дорн и Дедрих разработали в 1940 г. препарат билиселектан[®] — йодалфиновую кислоту для приема внутрь. Поиск более совершенных препаратов привел к созданию его аналогов, среди которых наиболее популярными стали йоподат[®] (билоптин[®]) и йопановая кислота[®] (холевид[®]).

При поиске новых ангиоурографических РКС в 50-х гг. исследователи синтезировали вещество, молекулы которого содержали две молекулы ацетризоата, соединенные алифатической цепочкой. К удивлению ученых, эта молекула выделялась преимущественно не почками, а печенью. Так в 1953 г. был создан первый внутривенный гепатотропный препарат билиграфин[®]. Билиграфин[®] стимулировал поиск других соединений для внутривенного введения. В результате была синтезирована йотроксиновая кислота с приемлемой переносимостью благодаря оптимальной величине связывания с белками плазмы. Разработанный на ее основе препарат билископин[®] был внедрен в клиническую практику в 1977 г. Его продолжают использовать до настоящего времени не только для стандартной холангиохолецистографии, но и в сочетании с современными технологиями, такими как спиральная компьютерная томография (СКТ).

После внедрения в клиническую практику методов ультразвуковой диагностики в 80-е гг. использование холеграфических РКС заметно сократилось, поскольку желчные камни стало возможно визуализировать с помощью сонографии. Однако в последние годы повысился интерес клиницистов к методам диагностики опухолей и других патологических изменений в ткани печени, что трудно сделать без гепатотропных контрастных средств. Сочетание нового метода СКТ и использование такого препарата, как билископин[®] позволяет выявлять небольшие дефекты в желчных протоках после холецистэктомии, которые невозможно обнаружить с помощью ультразвука.

В 50-е гг. в области контрастной ангиоурографии началась эра трийодбензоатов. В 1950 г. Уоллингфорд и соавт. получили первое трийодсодержащее соединение — ацетризоат[®]. В 1954 г. Ланджекер и Ларсен одновременно синтезировали производное ацетризоата[®] — натрия амидотризоат — действующее вещество препарата урографин[▲]. В это же время были найдены наиболее хорошо переносимые катионные компоненты (смесь натрия и меглюмина), которые вошли в состав урографина[▲].

В начале 70-х гг. прошлого столетия началась эпоха неионных РКС. Первым шагом стал метризамид[®] (амипак[®]), разработанный по замыслу шведского радиолога Альмена (1971) и не нашедший широкого применения в связи с нестабильностью. Дальнейшие исследования в области неионных РКС привели к созданию в 1982 г. стабильного и достаточно хорошо переносимого препарата йогексола (омнипак[▲]). После этого потребовалось всего 3 года, и закономерным продолжением и развитием всех достоинств неионных РКС стал препарат йопромид (ультравист[▲]), отличающийся улучшенными физико-химическими свойствами по сравнению с йогексолом (более низкие осмотичность и вязкость при одновременном повышении максимальной концентрации йода с 350 до 370 мг/мл). В 80-е и более интенсивно в 90-е гг. в мире стали появляться другие мономерные неионные РКС: йопамирон[®] (йопамиро[®]), йоверсол (оптирей[▲]), йобитридол (ксенетикс[▲]), йоксилан[®] (оксилан[®]), йомепрол[®] (иомерон[®]) и димерный ионный низкоосмолярный препарат йоксагловой кислоты (гексабрикс[▲]).

В 1993 г. получено разрешение на клиническое использование димерного неионного изосмолярного препарата йотролан[®] (изовист[®]) для визуализации сосудов и мочевых путей, а затем миелографии и бронхографии. Несколько позднее разработан другой неи-

онный димер йодиксанол (визипак[®]). Неионные димеры позволяют достичь осмолярности идентичной осмолярности крови, но имеют более высокую вязкость, что приводит к развитию отсроченных побочных реакций.

Анализ физико-химических свойств димерных и мономерных РКС, а также литературные данные показывают, что практически невозможно создать рентгеноконтрастный препарат на основе триодированного ароматического кольца, который бы в совокупности имел какие-либо выраженные преимущества по сравнению с существующими мономерными неионными РКС. Поэтому наиболее широко в клинике используются именно неионные мономерные РКС.

В табл. 1 обобщены результаты почти столетнего развития йодсодержащих РКС для внутрисосудистого введения, проиллюстрировано последовательное снижение их острой токсичности, которая стала наименьшей для неионных соединений.

Таблица 1. Прогрессивное снижение общей токсичности йодсодержащих внутрисосудистых внеклеточных рентгеноконтрастных средств

Соединение	Общая токсичность относительно токсичности йодида натрия
Йодид натрия	100
Метиодал [®]	36
Диодон [®]	32
Уроселектан [®]	31
Уроселектан В [®]	24
Трийодбензоаты (ионные мономеры)	11–14
Йоксагловая кислота (ионный димер)	9
Неионные мономеры	4–5
Неионные димеры	4

Внедрение в 1972 г. сканеров для компьютерной томографии (КТ) позволило врачам впервые получать изображения поперечных срезов организма. С тех пор технологии КТ бурно развиваются — в практику вошла СКТ, которая по сравнению с обычной пошаговой КТ выполняется значительно быстрее и позволяет получать изображения коронарных сосудов на работающем миокарде.

Сделав революционные преобразования в диагностике, спиральные компьютерные томографы с одним рядом детекторов в последние годы продолжают совершенствоваться, и последние модели имеют 64,

256 и более рядов детекторов, которые позволяют получать 32, 128 и более последовательных срезов во время одного поворота воспринимающего устройства. Мультиспиральная (многосрезовая, мульти-слайсовая) технология КТ имеет несколько преимуществ:

- изображение имеет лучшее качество даже с использованием более низкой дозы контрастного средства;
- возникает меньше артефактов, связанных с дыханием и сокращением сердца;
- можно получать реконструированное трехмерное изображение.

Следовательно, открываются новые области для клинической рентгеноконтрастной диагностики, например визуализация сосудов и камер сердца.

Без использования соответствующих контрастных средств эти методики невыполнимы.

Развитие методов лучевой диагностики потребовало создания принципиально новых контрастно-диагностических средств — магнитно-резонансных (МРКС) и ультразвуковых (УЗКС) контрастных препаратов.

В 1988 г. начался выпуск первого в мире гадолинийсодержащего МРКС димеглюмина гадопентетата (магневист[▲]). Впоследствии были созданы другие близкие ему по структуре гадолинийсодержащие средства: гадодамид (омнискан[▲]), гадотеридол[®] (проханс[®]), гадотеровая кислота (дотарем[▲]). В 1998 г. в странах Европейского союза, а в 2003 г. в Российской Федерации получено разрешение на клиническое применение нового МРКС гадобутрола (гадовист[▲]). В отличие от других гадолинийсодержащих МРКС он содержит в 2 раза больше гадолиния (первый одномолярный препарат), что повышает его диагностическую эффективность, позволяет проводить перфузионные исследования и получать более контрастное изображение. Гадовист[▲] стал первым МРКС, которое показано для магнитно-резонансной ангиографии.

В последние годы поиски органотропных контрастных средств привели к созданию МРКС, селективно поглощаемых печенью. Это мангафодипир[®] (тесласкан[®]), ферукарботран[®] (резовист[®]) и гадоксетовая кислота (примовист[▲]). Мангафодипир[®] — это комплекс марганца, ферукарботран[®] — суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, покрытые оксидекстраном, а гадоксетовая кислота — производное гадолиния, хелатная соль которого имеет избирательное сродство к гепатоцитам.

В 1991 и 1995 гг. начался выпуск УЗКС эховист® и левовист®, содержащих частицы галактозы. Сейчас идет поиск новых, более стабильных соединений для ультразвуковой диагностики.

Учитывая все возрастающее значение контрастных средств для всех видов лучевой диагностики, мы считаем необходимым в данном руководстве рассмотреть не только все современные контрастные средства, но и методические особенности их применения в сочетании с новыми технологиями.

ЧАСТЬ 1

Основные типы контрастно-диагностических средств

Глава 1

Химическая структура, классификация и клиническое применение контрастно-диагностических средств

Для диагностики различных заболеваний внутренних органов используют рентгеновские лучи, γ -излучение, феномен магнитного резонанса, ультразвук и лазерное излучение.

По характеру получаемой с их помощью информации современные диагностические средства можно разделить на препараты для функциональной диагностики и препараты, позволяющие получать изображение (контрастировать) отдельных органов или патологических очагов. В зависимости от типа индикации и строения субстанций существующие диагностические средства можно классифицировать следующим образом (табл. 1-1). Такая классификация позволяет продемонстрировать общность всех типов диагностических средств и четко разделить их на отдельные группы, совпадающие со специализацией аппаратуры и профессиональной подготовкой медицинского персонала.

Таблица 1-1. Классификация контрастных диагностических средств по типу индикации и классам химических соединений, к которым принадлежат действующие субстанции

Тип индикации (класс препаратов)	Отличительные признаки	
	Характерный атом	Класс соединений
Поглощение рентгеновского излучения (рентгеноконтрастные средства)	Тяжелый атом — йод, барий	Органические йодсодержащие соединения, неорганические соединения бария
Изменение магнитных параметров ядер элементов, входящих в состав структур организма (магнитно-резонансные контрастные средства)	Парамагнитные атомы (Gd, Mn, Fe), изменяющие магнитные параметры ядер водорода	Комплексные соединения гадолиния, марганца, суперпарамагнитные частицы оксида железа
Изменение отражательной способности тканей по отношению к ультразвуку (ультразвуковые контрастные средства)	Микропузырьки воздуха	Галактоза и другие частицы, способствующие образованию микропузырьков газа
Испускание γ -квантов (радиофармацевтические средства)	Радионуклид- γ -излучатель	Органические соединения, биополимеры, комплексные соединения с радиоактивным изотопом металла
Поглощение и испускание видимого света (лазерная томография, флуоресцентные контрастные средства)	Молекула, способная поглощать и испускать электромагнитное излучение в видимой области спектра	Органические полициклические соединения, используемые в очень низких микромолярных концентрациях (на стадии разработки)

1.1. РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

В 1967 г. П.В. Сергеев предложил классификацию РКС, в которой предусмотрено выделение двух групп препаратов: пропускающих рентгеновские лучи (рентгенонегативные) и задерживающих их (рентгенопозитивные). К первой группе были отнесены двуокись углерода, азот, кислород и другие газы. Ко второй группе — вещества, как содержащие, так и не содержащие йод. Ряд препаратов, представленных в этой классификации, имеют исторический интерес (например, торотраст[®], сергозин[®], кардиотраст[®] и др.). В последние десятилетия в качестве РКС используют новые препараты (например, йопромид), что требует внесения определенных уточнений и видоизменений в классификацию РКС (рис. 1-1).

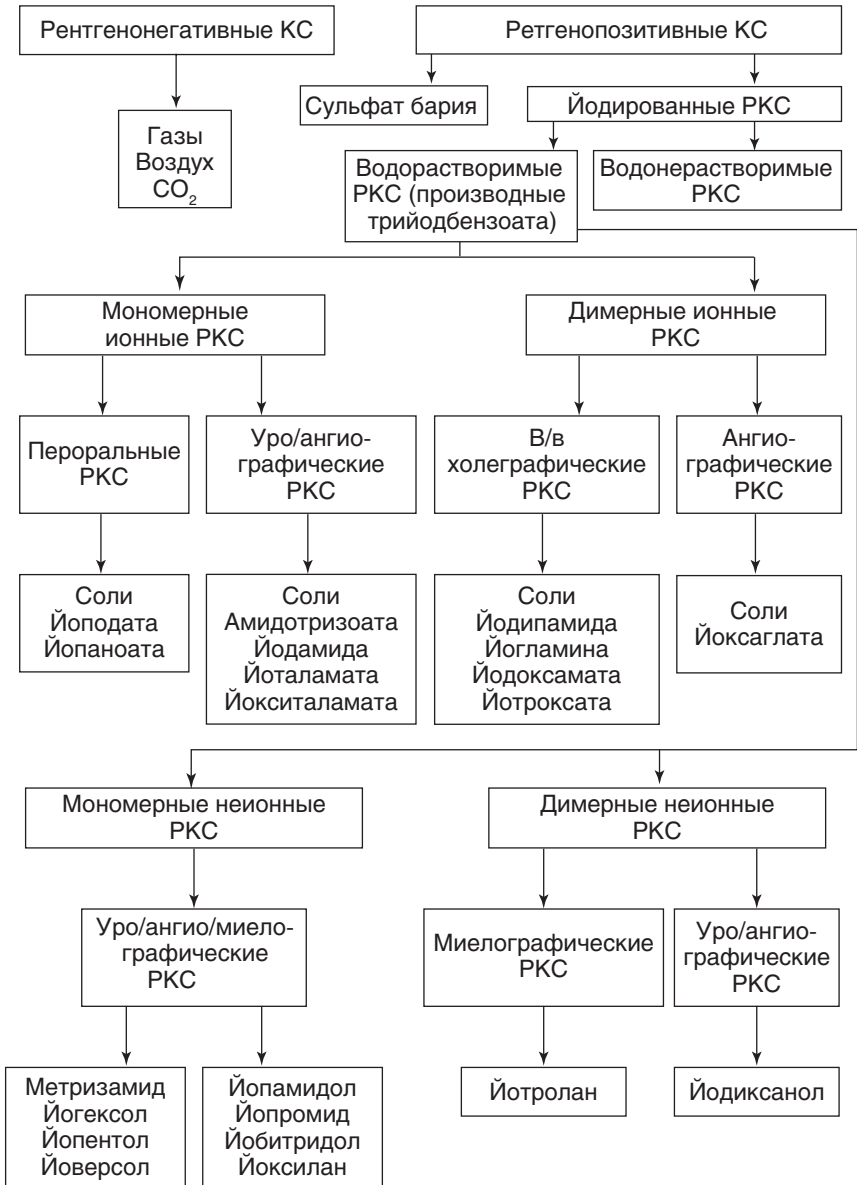


Рис. 1-1. Классификация рентгеноконтрастных средств

Классификация рентгеноконтрастных средств

За всю историю развития РКС в качестве контрастных атомов были изучены многие химические элементы, в частности висмут, барий, тантал, стронций, йод, бром, фтор и др. Из них наиболее оптимальными оказались соединения йода и бария. Начиная с 50-х гг. органические йодсодержащие РКС все шире используют для ангио-, уро-, холецисто-, лимфографии и других разновидностей этих контрастных рентгенодиагностических методов.

После появления в 50-х гг. прошлого века трийодированных производных бензойной кислоты эти органические соединения стали основой многих РКС, которые доминируют в лучевой диагностике. В ближайшем будущем маловероятно появление конкурирующих веществ по следующим причинам:

- йод — единственный химический элемент, обладающий важными для контрастно-диагностического средства свойствами (он хорошо поглощает рентгеновские лучи, прочно связывается с ароматическими структурами, образует стабильные соединения, практически не метаболизирующиеся в живых организмах и не вызывающие значительных токсических реакций при введении в диагностических дозах);
- в ароматических структурах на основе трийодбензоата содержание йода достигает 84%, что обеспечивает высокую контрастность диагностических средств;
- положения 1', 3', 5' бензольного кольца доступны для химической модификации, позволяя создавать диагностические средства с оптимальными биологическими свойствами, хорошей переносимостью и органотропностью.

По химическому строению все органические йодсодержащие РКС можно разделить на циклические и алифатические.

К циклическим йодсодержащим РКС относятся одно-, двух- и трийодзамещенные препараты. Из однойодзамещенных веществ применяют только этиловый эфир 10-(п-йод-фенил)-ундекановой кислоты (отечественный препарат этиотраст[®], зарубежный — миодил[®]) для миелографии и лимфографии.

Двухзамещенные циклические РКС, за исключением пропилюдо-на, уже изъяты из фармакопейного реестра многих стран, в том числе и из Государственной фармакопеи РФ.

Наиболее распространены трийодзамещенные ароматические РКС, химическую структуру которых в общем виде можно представить сле-

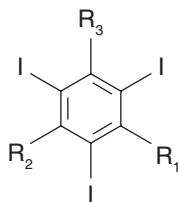


Схема 2

Рис. 1-2. Структурная формула большинства современных РКС: R — боковые углеводородные цепочки, во многом определяющие растворимость, органотропность и токсичность; I — атомы йода, обуславливающие рентгеноконтрастность

полярные структуры (частично заряженные) — амидные, кислотные, гидроксильные и др. Увеличение числа атомов йода в одной молекуле РКС позволяет снизить осмолярность соединения, но увеличивает его вязкость и способность вызывать отсроченные побочные реакции.

В качестве заместителей в положениях 1', 2' и 3' трийодзамещенного бензольного кольца (R₁, R₂ и R₃) используют различные химические структуры (рис. 1-2):

- R₁ — у ионных РКС чаще всего углеводородная цепочка с кислотной группой или просто кислотная группа, у неионных вместо кислотной группы обычно какой-либо сахар или углеводородная цепочка с гидроксильными группами;
- R₂, R₃ — органические радикалы, придающие веществу большую или меньшую растворимость в воде.

Наличие или отсутствие радикалов в 5' положении (R₃) определяет органотропность РКС: замена атома водорода на органический радикал превращает холецистохолангиографическое РКС в ангиоурографическое.

Таким образом, современные органические йодсодержащие РКС — ионные (соли натрия и меглюмина) или неионные (растворимость которых обеспечивается включенными в структуру гидроксильными группами) вещества, синтезированные на основе трийодза-

дующим образом. Йод, поглощая рентгеновские лучи, определяет контрастные свойства препаратов. Вся остальная часть молекулы выполняет функцию носителя йода, определяя стабильность, токсичность, растворимость и органоспецифичность РКС. Высокая стабильность РКС как при хранении, так и после введения их в организм обеспечивается присоединением атомов йода к ароматическим ядрам, водорастворимость — гидрофильными полярными группировками. К гидрофильным группам, способным активно взаимодействовать с водой, можно отнести

щенной бензойной кислоты. Все они достаточно гомологичные с точки зрения химии соединения, различия между которыми заключаются в разной химической структуре (в частности, в разном соотношении гидрофильных и гидрофобных групп) боковых цепей в первом, третьем и пятом положениях триодзамещенной бензойной кислоты.

Значительного повышения безопасности РКС удалось добиться в результате создания неионных препаратов (рис. 1-3). Обширные клинические испытания, проведенные в разных странах, неопровержимо доказали превосходство неионных контрастных средств перед ионными по переносимости, что выражается, прежде всего, в уменьшении болевых ощущений у пациентов. Для неионных контрастных препаратов характерна низкая осмолярность (отсутствие нагрузки ионами), позволяющая уменьшить выраженность болевых ощущений при их введении и минимизировать повреждения эндотелия сосудов. На рис. 1-3 представлена схема трансформации ионного мономера в неионный мономер.

Хорошая растворимость РКС необходима для достижения его высокой концентрации во внеклеточной жидкости при урографии, ангиографии и введении в полости тела.. Растворимость ионных и неионных РКС в воде достигается различными способами.

- Ионные РКС в воде распадаются на электрически заряженные частицы — ионы. Распад молекулы на ионы происходит благодаря тому, что ее положительные и отрицательные полюса притягиваются отрицательным и положительным полюсами молекул воды.
- Неионные РКС растворяются в воде благодаря полярным радикалам, которые несут частичный электрический заряд.

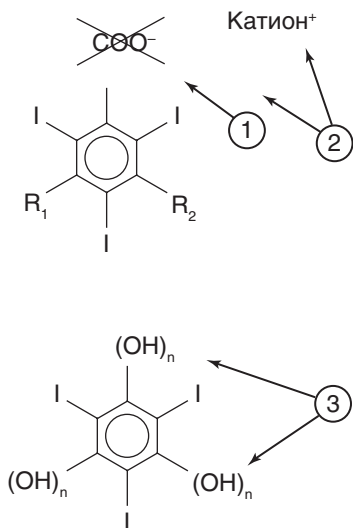


Рис. 1-3. Трансформация ионного мономера в неионный мономер (схема)