

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГАДОБУТРОЛА У ДЕТЕЙ ДО 2 ЛЕТ ПО СРАВНЕНИЮ С БОЛЕЕ СТАРШИМИ ДЕТЬМИ И ВЗРОСЛЫМИ

А.А. Алиханов¹, д. м. н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики;

Н.Л. Шимановский², д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России,
Ленинский пр-т, 117, Москва, 119571, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

THE DIAGNOSTIC EFFICACY, SAFETY AND BIOEQUIVALENCE OF GADOBUTROL USED IN INFANTS AGED LESS THAN 2 YEARS COMPARED WITH OLDER CHILDREN AND ADULTS

A.A. Alikhanov¹, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiology;

N.L. Shimanovskiy², MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,
Head of Chair of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev

¹ Russian State Children Hospital, Ministry of Health of the RF,
Leninskiy prospekt, 117, Moscow, 119571, Russian Federation;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the RF,
ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Приведены сведения о безопасности, диагностической эффективности и биоэквивалентности применения гадобутрола у новорожденных и младенцев по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми пациентами. Профиль фармакокинетики гадобутрола у детей в возрасте младше 2 лет, включая доношенных новорожденных, аналогичен тому, что имеет место у детей более старшего возраста и взрослых. При стандартной дозе 0,1 ммоль/кг массы тела гадобутрол имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится детьми любого возраста и взрослыми. Получены доказательства возможности экстраполяции применения гадобутрола у детей младше 2 лет, включая доношенных новорожденных, для эффективной диагностики нарушений гематоэнцефалического барьера и патологических изменений сердечно-сосудистой системы и очаговых заболеваний других внутренних органов.

Ключевые слова: обзор; магнитно-резонансная томография; контрастное усиление; гадобутрол; новорожденные; младенцы; фармакокинетика; макроциклический препарат.

Для цитирования: Алиханов А.А., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность, безопасность и биоэквивалентность применения гадобутрола у детей до 2 лет по сравнению с более старшими детьми и взрослыми. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (2): 97–102. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-2-97-102

Для корреспонденции: Шимановский Николай Львович;
E-mail: shimannn@yandex.ru

The paper provides information on the safety, diagnostic efficiency, and bioequivalence of using gadobutrol in neonates and babies compared to older children and adult patients. In infants aged less than 2 years, including full-term newborns, the pharmacokinetic profile of gadobutrol is similar to that in older children and adults. Gadobutrol given at a standard dose of 0.1 mmol/kg body weight has a favorable safety profile and is well tolerated by children of any age and by adults. There is evidence that the use of gadobutrol may be extrapolated to infants younger than 2 years of age, including full-term neonates, for the effective diagnosis of blood-brain barrier disorders, pathological changes in the cardiovascular system, and focal diseases of the internal organs of the whole body.

Index terms: review; magnetic resonance imaging; contrast-enhanced; gadobutrol; neonates; babies; pharmacokinetics; macrocyclic compound.

For citation: Alikhanov A.A., Shimanovskiy N.L. The diagnostic efficacy, safety and bioequivalence of gadobutrol used in infants aged less than 2 years compared with older children and adults. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2017; 98 (2): 97–102 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-2-97-102

For correspondence: Nikolay L. Shimanovskiy; E-mail: shimannn@yandex.ru

Information about authors:

Alikhanov A.A., <http://orcid.org/0000-0001-8097-7919>

Shimanovskiy N.L., <http://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 30 January 2017
Accepted 21 February 2017

Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (МРТКУ) в настоящее время относится к наиболее чувствительным и безопасным методам выявления и дифференциальной диагностики заболеваний внутренних органов [1]. Из-за отсутствия ионизирующего излучения МРТКУ имеет особые преимущества в педиатрии для диагностики врожденных пороков развития, опухолей, инфекций или воспалительных заболеваний [2–4]. Для правильного выбора магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) на основе гадолиния и проведения процедуры контрастирования разработаны различные клинические рекомендации, основанные на данных клинических и доклинических исследований [1, 2, 5–8]. Согласно этим рекомендациям, к наиболее безопасным МРКС относятся макроциклические соединения, имеющие наименьший риск развития редкого, но тяжелого осложнения – нефрогенного системного фиброза (НСФ). Особое значение это имеет для уязвимых групп населения – пациентов с почечной недостаточностью и маленьких детей [6, 7, 9]. До настоящего времени у новорожденных, младенцев или детей младше 6 лет НСФ не зарегистрирован [10].

Среди макроциклических МРКС выделяют препарат второго поколения гадобутрол (Гадовист®), имеющий уникальные контрастирующие свойства благодаря 1-молярной концентрации и высокой релаксивности [13–18]. Макроциклическая структура придает гадобутролу высокую стабильность [19] и обеспечивает клинически доказанный профиль безопасности у взрослых и детей [20]. Согласно классификациям Европейского комитета по лекарственным препаратам для человека и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, гадобутрол относится к классу МРКС с наи-

меньшим риском развития НСФ [21, 22].

Как и другие внеклеточные МРКС, гадобутрол выделяется из организма через почки путем клубочковой фильтрации [23]. Так как в процессе созревания клубочкового аппарата почек величина скорости клубочковой фильтрации изменяется, следует внимательно следить за функцией почек у новорожденных при назначении им МРКС [3]. Хотя клинический опыт свидетельствует о безопасности МРКС как у взрослых, так и у детей [4, 9, 24, 25], необходимы специальные контролируемые исследования фармакокинетики и переносимости каждого из существующих МРКС у детей разных возрастных групп.

Функцию почек у взрослых и детей оценивают по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), нормированной на площадь поверхности тела (ППТ).

Как известно, рСКФ в пересчете на ППТ, равную $1,73 \text{ м}^2$, у младенцев меньше, чем у взрослых. Расчетная СКФ, равная примерно 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ при рождении, достигает уровня взрослого человека ($80\text{--}120 \text{ мл/мин}$) примерно к 1 году жизни ребенка. Величина рСКФ отличается высокой вариабельностью: от 17 до $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ у доношенных детей в возрасте от 2 до 8 дней и от 47 до $157 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ у детей в возрасте от 6 до 12 мес [11, 12]. Однако нужно учитывать, что маленькие дети имеют меньший размер, чем взрослые, и поэтому по отношению к массе тела имеют довольно большую ППТ по сравнению со взрослыми. Следовательно, рСКФ, равная $30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, не указывает на наличие почечной недостаточности у маленьких детей.

Ранее была доказана биоэквивалентность гадобутрола у взрослых и детей в возрасте от 2 до 17 лет [23, 26], что позволило перенести все показания для применения гадобутрола в стандарт-

ной дозе ($0,1 \text{ ммоль/кг}$ массы тела), существующие для взрослых, и на эту педиатрическую популяцию [20, 26–28]. Однако из-за отсутствия данных о фармакокинетике и безопасности гадобутрола у детей в возрасте до 2 лет, включая доношенных новорожденных, потребовалось дополнительное исследование. С. Kunze et al. [29] в 9 медицинских центрах Канады, Германии и США провели открытое контролируемое многоцентровое проспективное исследование, в которое были включены дети в возрасте до 23 мес, рожденные после беременности, длившейся от 37 до 41 нед. Критерием исключения были дети, имеющие рСКФ меньше 80% величины, рассчитанной с помощью формулы Шварца, нормированной на возраст пациента [11]. Всем пациентам вводили гадобутрол ($1,0 \text{ моль/л}$) внутривенно в дозе $0,1 \text{ ммоль/кг}$ массы тела со скоростью $0,5\text{--}1 \text{ мл/с}$. Затем вводили физиологический раствор (хлорид натрия $0,9\%$) не менее 5 мл примерно с той же скоростью.

Для исследования фармакокинетики использовали ту же популяционную модель, что и для детей в возрасте от 2 до 17 лет [26] в соответствии с международными рекомендациями [30]. Определяли такие фармакокинетические параметры, как площадь под кривой зависимости концентрации гадобутрола в плазме крови от времени (AUC), общий плазменный клиренс (CL), объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), время полувыведения в терминальную фазу ($t_{1/2}$). Все параметры нормировали по отношению к массе тела пациента.

Фармакокинетический анализ у 43 пациентов (9 новорожденных были в возрасте менее 2 мес) показал, что концентрация гадолиния после введения гадобутрола снижается со временем (рис. 1).

После однократного болюсного введения гадобутрола (в дозе

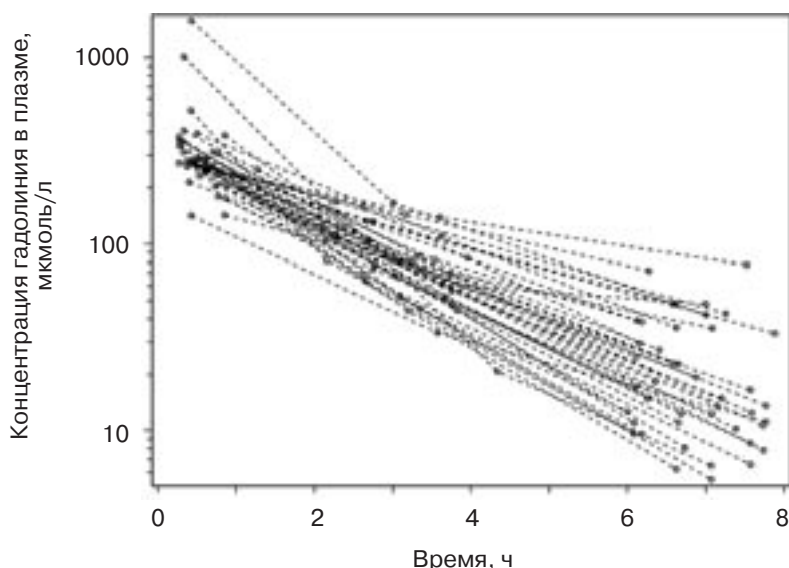


Рис. 1. Зависимость концентрации гадолиния в плазме детей (возраст от 0 до 2 лет) от времени после внутривенного болюсного введения гадобутрола в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела ($n = 43$) [29]

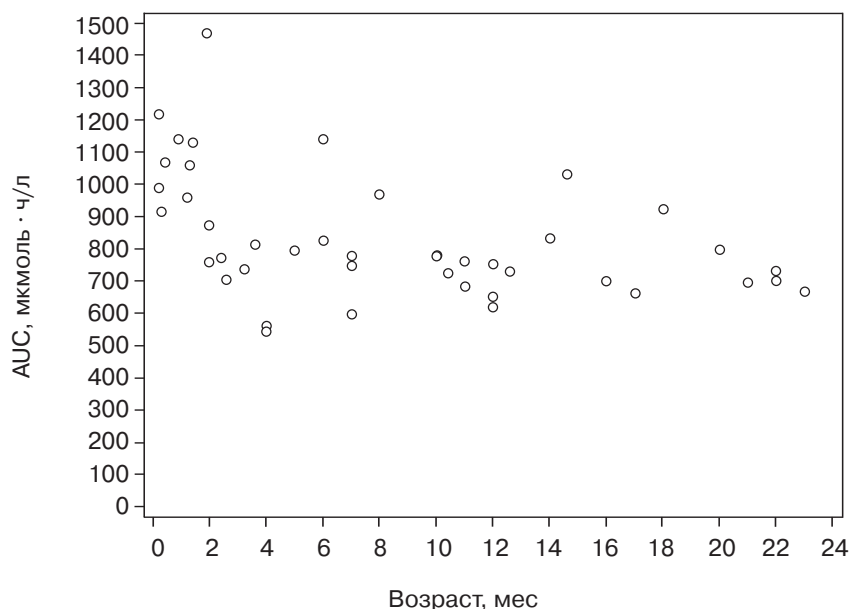


Рис. 2. Значения площади под кривой зависимости концентрации гадолиния в плазме крови от времени (AUC) у детей различного возраста [29]

0,1 ммоль/кг массы тела) новорожденным и младенцам в возрасте от 0 до 2 лет его элиминация из крови была быстрой ($t_{1/2}$ составило 1,62 ч). Примерно через 8 ч после введения гадобутрола его концентрация в плазме была меньше 10 мкмоль/л.

В популяции пациентов в возрасте менее 2 лет изменение концентрации гадолиния в плазме крови описывается с помощью

линейной двухкомпарментарной модели. Кроме массы тела на клиренс гадолиния оказывал влияние также возраст пациента.

Величина AUC для гадобутрола в изучаемой популяции составила 776 мкмоль · ч/л (в пределах от 544 до 1470 мкмоль · ч/л). У новорожденных в возрасте до 2 мес имела тенденция к некоторому увеличению значений AUC (рис. 2).

Эта тенденция обусловлена более низкой оценкой общего клиренса у новорожденных вследствие возрастной адаптации [11]. В то же время значения AUC у детей в возрасте до 2 лет были биоэквивалентными таковым для более старших детей и взрослых [29]. Следовательно, даже у самых маленьких пациентов (новорожденных) не следует ожидать изменения профиля безопасности гадобутрола по сравнению со взрослыми.

Небольшие различия в начальной концентрации гадобутрола в плазме крови могут быть обусловлены тем, что фракция внеклеточной воды у новорожденных составляет 37%, а у взрослых – 20% [31]. Однако небольшие изменения концентрации гадобутрола у детей младше 2 лет и взрослых не являются свидетельством того, что они могут иметь клиническую значимость и влиять на качество изображений. Действительно, при анализе изображений разницы между интенсивностью сигнала, получаемого при контрастировании гадобутролом у детей в возрасте менее 2 лет и взрослых, не обнаружено [29].

Качество изображений, полученных с помощью МРТКУ при использовании стандартной дозы гадобутрола (0,1 ммоль/кг), было расценено как отличное или хорошее в большинстве случаев (93,2%), независимо от исследуемой области [29]. Изображение границ очагов и их внутренней морфологии после контрастирования было хорошим и отличным в 97,7% случаев, а без контрастирования – в 75% и 61,4% случаев соответственно. Контрастирование гадобутролом привело к изменению диагноза по сравнению с МРТ без контрастирования в 56,8% случаев. Точный диагноз был поставлен после МРТКУ в 97,7% случаев, а после МРТ без контрастирования – в 54,6% случаев. Пример диагностической эффективности МРТКУ у девочки в возрасте 8 нед представлен на рисунке 3.

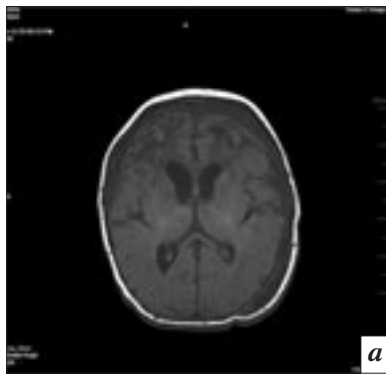


Рис. 3. МР-томограммы 8-месячной девочки (масса тела 5,1 кг) с менингоэнцефалитом и сепсисом [29]: *а* – T1-взвешенное изображение головного мозга в аксиальной плоскости без контрастирования; *б* – T1-взвешенное изображение (напряженность магнитного поля 1,5 Тл, импульсная последовательность спинного эхо, время повтора 645 мс, время эхо 14 мс, толщина среза 4 мм), полученное после внутривенного введения 0,51 мл гадобутрола и последующего введения 15 мл физиологического раствора, свидетельствует о нарушениях гематоэнцефалического барьера в таламусе и позволяет определить четкие границы субдуральных патологических изменений. Диагноз: субдуральная эмпиема вследствие менингоэнцефалита

При оценке переносимости гадобутрола у детей в возрасте менее 2 лет выявлено 18 побочных реакций у 44 детей, для которых не была доказана связь с введением МРКС. В большинстве случаев (13 из 18) побочные реакции были слабыми: кашель (5), гипертермия (5), назофарингит (3), ринит (2) и рвота (2). Лишь у 1 (2,3%) пациента побочная реакция (рвота средней интенсивности) была расценена как связанная с введением МРКС; она была классифицирована как не-серьезная побочная реакция. Следует отметить, что рвота может быть также связана с применением анестетиков/седативных средств, которые использовали у всех пациентов при проведении МРТ.

Большинство побочных реакций (14 из 18) исчезало к концу исследования, и ни в одном случае они не были причиной остановки исследования. Клинически значимых изменений лабораторных параметров (например, биохимии крови, формулы крови), а также функциональных показателей (частота сердечных сокращений и др.) не обнаружено.

Тип и частота побочных реакций у детей младше 2 лет были

такими же, как и у детей старше 2 лет и взрослых [29, 32–34].

Важным фактором успешности проведения МРТКУ у новорожденных и младенцев является правильная подготовка ребенка для снижения ненужной двигательной активности. Для этого применяют седацию или анестезию путем введения седативных/снотворных средств в максимально низкой дозе [35].

Наиболее часто используют следующие препараты.

Пропофол вводят путем инфузии (2–5 мг/кг/ч) для седации. Его преимущества заключаются в скорости индукции (2 мин) и восстановления (8 мин) при низкой частоте осложнений [36].

Дексметомидин назначают в виде нагрузочной дозы (2–3 мкг/кг, в течение 10 мин) и поддерживающей инфузии (1–2 мкг/кг) для седации. Не рекомендуют применять у пациентов с патологией сердца. Однако при использовании дексметомидина может потребоваться меньше усилий для поддержания дыхательной системы, чем в случае пропофола [36].

Пентобарбитал назначают перорально или ректально (в дозе 3–6 мг/кг), время начала дей-

ствия – через 15–60 мин, продолжительность эффекта – 60–120 мин [36]. Препарат может угнетать функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Хлоралгидрат не рекомендуют многими клиническими центрами, поскольку он часто вызывает тошноту и рвоту, характеризуется длительным временем восстановления пациента и вызывает впоследствии возбуждение [36].

Средство для ингаляционной анестезии *севофлуран* применяют в Российской детской клинической больнице. Ингаляция севофлурана осуществляется через наркозный аппарат «Aestiva-5» непосредственно на столе МРТ-сканера. Больной фиксируется на столе, через носовые воздуховоды или лицевую маску осуществляется подача кислорода в течение всего исследования. Ингаляция севофлурана начинается сразу с 8 об%, при потоке O_2 6 л/мин. Через 40–50 с ребенок утрачивает сознание, через 1,5–2 мин от начала ингаляции отмечается стадия возбуждения (продолжительностью не более 20–30 с), через 2,5–3 мин после появления спокойного, ровного, более поверхностного дыхания ингаляция севофлурана прекращается. Эта схема применяется при бесконтрастном исследовании головного мозга, продолжительность которого не превышает 7–10 мин. Если при МРТ-исследовании вводят контрастное средство, то требуется более длительная седация – в течение 15–20 мин. Для этого через носовые воздуховоды или лицевую маску осуществляется ингаляция севофлурана до 1,5 об%, которая прекращается за 1,5–2 мин до окончания исследования.

Пробуждение больного происходит, как правило, сразу после исследования, без эффекта сонливости, через 5–10 мин больной обычно полностью активен, в сознании, через 15 мин после исследования можно поить и кормить ребенка.

Мониторное наблюдение за больным осуществляется при помощи прибора Datex-Ochmeda S/5 по следующим параметрам – пульсоксиметрия и, иногда, трехканальная ЭКГ.

Голодный промежуток перед наркозом должен составлять 6 ч, причем поить ребенка простой водой можно за 4 ч до наркоза, так же, как и кормить грудного ребенка материнским молоком.

Применение общей анестезии бывает необходимым у некоторых детей (например, с врожденными пороками сердца или аномалиями дыхательных путей) при длительном сканировании (в частности, в случаях злокачественных новообразований) или при неудачной предшествующей седации [37]. С точки зрения безопасности у новорожденных и младенцев общая анестезия предпочтительнее глубокой седации [38].

Таким образом, гадобутрол (Гадовист®) представляет собой контрастное средство, сочетающее высокие концентрации и релаксивность, что обеспечивает высокую контрастность и превосходное качество получаемого изображения. Хороший профиль безопасности и переносимости препарата Гадовист® (0,1 ммоль/кг массы тела) во всех возрастных группах был подтвержден в различных исследованиях, доказана целесообразность применения препарата для диагностики широкого ряда патологий у детей и взрослых.

Профиль фармакокинетики гадобутрола у детей в возрасте младше 2 лет, включая доношенных новорожденных, аналогичен таковому у детей более старшего возраста и взрослых. При стандартной дозе 0,1 ммоль/кг массы тела гадобутрол имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится детьми любого возраста и взрослыми. Имеются все необходимые доказательства возможности экстраполяции многочисленных данных применения гадобутрола

у взрослых и детей старше 2 лет и на детей младше 2 лет, включая доношенных новорожденных, для эффективной диагностики нарушений гематоэнцефалического барьера, патологических изменений сердечно-сосудистой системы и очаговых заболеваний других внутренних органов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. American College of Radiology. Manual on contrast media version 8. American College of Radiology website; 2012. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual> (accessed 27 May 2015).
2. Nephrogenic systemic fibrosis. American College of Radiology. Manual on contrast media – version 7; 2010.
3. Алиханов А.А., Шимановский Н.Л. Применение магнитно-резонансных контрастных средств в детской практике. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; 1: 82–94. [Alikhanov A.A., Shimanovskiy N.L. The use of magnetic resonance contrast media in pediatric practice. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya (Diagnostic Radiology and Radiotherapy, Russian journal)*. 2016; 1: 82–94 (in Russ.).]
4. Bhargava R., Noga M. Safety and efficacy of gadobutrol-enhanced MRI in patients aged under 2 years – a single-center, observational study. *Magn. Reson. Insights*. 2013; 6: 1–12.
5. European Medicines Agency (EMA), Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. London, United Kingdom: EMA; 2006.
6. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: new warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction.

U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966> (accessed 29 September 2014).

7. EMEA. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use. London, United Kingdom: EMA; 2004.
8. Thomsen H.S., Morcos S.K., Almén T. et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur. Radiol.* 2013; 23: 307–18.
9. Bhargava R., Hahn G., Hirsch W. et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: review and recommendations for current practice. *Magn. Reson. Insights*. 2013; 6: 95–111.
10. Nardone B., Saddleton E., Lauermann A.E. et al. Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: a RADAR report. *Pediatr. Radiol.* 2014; 44: 173–80.
11. Heilbron D.C., Holliday M.A., al-Dahwi A. et al. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr. Nephrol.* 1991; 5: 5–11.
12. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003; 111 (6 Pt 1): 1416–21.
13. Anzalone N., Scarabino T., Venturi C. et al. Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0 M) and gadoterate meglumine (0.5 M) at 0.1 mmol Gd/kg body weight in a clinical setting. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82: 139–45.
14. Hadizadeh D.R., Von Falkenhause M., Kukuk G.M. et al. Contrast material for abdominal dynamic contrast-enhanced 3D MR angiography with parallel imaging: intra-individual equimolar comparison of a macrocyclic 1.0 M gadolinium chelate and a linear ionic 0.5 M gadolinium chelate. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 821–9.
15. Hammerstingl R., Adam G., Ayuso J.R. et al. Comparison of 1.0 M gadobut-

- rol and 0.5 M gadopentetate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging in five hundred seventy-two patients with known or suspected liver lesions: results of a multicenter, double-blind, interindividual, randomized clinical phase III trial. *Invest. Radiol.* 2009; 44: 168–76.
16. Huppertz A., Rohrer M. Gadobutrol, a highly concentrated MR-imaging contrast agent: its physicochemical characteristics and the basis for its use in contrast-enhanced MR angiography and perfusion imaging. *Eur. Radiol.* 2004; 14 (Suppl 5): M12–M18.
17. Tombach B., Bohndorf K., Brodtrager W. et al. Comparison of 1.0 M gadobutrol and 0.5 M gadopentate dimeglumine-enhanced MRI in 471 patients with known or suspected renal lesions: results of a multicenter, single-blind, interindividual, randomized clinical phase III trial. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 2610–9.
18. Tombach B., Heindel W. Value of 1.0-M gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol. *Eur. Radiol.* 2002; 12: 1550–6.
19. Frenzel T., Lengsfeld P., Schirmer H. et al. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest. Radiol.* 2008; 43: 817–28.
20. Forsting M., Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol – a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: review of 14,299 patients from observational trials. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74: e186–e192.
21. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for gadolinium-containing contrast agents (Procedure No. EMEA/H/A-31/1097). 1 July 2010 EMA/74064 0/2010. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_31/WC500099538.pdf
22. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: new warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm> (accessed 27 May 2015).
23. Staks T., Schuhmann-Giampieri G., Frenzel T. et al. Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers. *Invest. Radiol.* 1994; 29: 709–15.
24. Chooi W.K., Woodhouse N., Coley S.C. et al. Pediatric head and neck lesions: assessment of vascularity by MR digital subtraction angiography. *Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25: 1251–5.
25. Martí-Bonmatí L., Vega T., Benito C. et al. Safety and efficacy of Omniscan (gadodiamide injection) at 0.1 mmol/kg for MRI in infants younger than 6 months of age: phase III open multicenter study. *Invest. Radiol.* 2000; 35: 141–7.
26. Hahn G., Sorge I., Gruhn B. et al. Pharmacokinetics and safety of gadobutrol-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients. *Invest. Radiol.* 2009; 44: 776–83.
27. Scott L.J. Gadobutrol: a review of its use for contrast-enhanced magnetic resonance imaging in adults and children. *Clin. Drug. Investig.* 2013; 33: 303–14.
28. Voth M., Rosenberg M., Breuer J. Safety of gadobutrol, a new generation of contrast agents: experience from clinical trials and postmarketing surveillance. *Invest. Radiol.* 2011; 46: 663–71.
29. Kunze C., Mentzel H.J., Krishnamurthy R., Fleck R., Stenzel M., Bhargava R. et al. Pharmacokinetics and safety of macrocyclic gadobutrol in children aged younger than 2 years including term newborns in comparison to older populations. *Invest. Radiol.* 2016; 51 (1): 50–7.
30. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: population pharmacokinetics. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, and CBER; 1999.
31. Reif S., Schultze-Mosgau M., Sutter G. From adults to children: simulation-based choice of an appropriate sparse-sampling schedule. *Paediatr. Drugs.* 2012; 14: 189–200.
32. Gutierrez J.E., Rosenberg M., Duhaney M. et al. Phase 3 efficacy and safety trial of gadobutrol, a 1.0 molar macrocyclic MR imaging contrast agent, in patients referred for contrast-enhanced MR imaging of the central nervous system. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2015; 41: 788–96.
33. Шимановский Н.Л. Контрастные средства: Руководство по рациональному применению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Shimanovskiy N.L. Contrast Media: Guide of rational use. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).]
34. Алиханов А.А., Шимановский Н.Л. Преимущества применения одномолярного гадолинийсодержащего магнитно-резонансного контрастного средства по сравнению с полумолярными препаратами при диагностике рассеянного склероза. *Медицинская визуализация.* 2008; 5: 73–80. [Alikhanov A.A., Shimanovskiy N.L. The advantages of using of 1-molar gadolinium magnetic resonance contrast media compared to 0,5-molar agents in the diagnosis of multiple sclerosis. *Meditsinskaya Vizualizatsiya (Medical Visualization, Russian journal).* 2008; 5: 73–80 (in Russ.).]
35. Coté C.J., Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics.* 2006; 118 (6): 2587–602.
36. Schulte-Uentrop L., Goepfert M.S. Anaesthesia or sedation for MRI in children. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23 (4): 513–7.
37. Wachtel R.E., Dexter F., Dow A.J. Growth rates in pediatric diagnostic imaging and sedation. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (5): 1616–21.
38. Heng V.C., Bajard A., Thiesse P. Deep sedation in pediatric imaging: efficacy and safety of intravenous chlorpromazine. *Pediatr. Radiol.* 2012; 42 (5): 552–61.

Поступила 30.01.2017
Принята к печати 21.02.2017