

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ГАДОЛИНИЙСОДЕРЖАЩИХ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

В.О. Панов¹, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики;
Н.Л. Шимановский², д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии
и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, 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 AND SAFETY OF MACROCYCLIC GADOLINIUM-BASED MAGNETIC RESONANCE CONTRAST AGENTS

V.O. Panov¹, MD, PhD, Associate Professor of Chair of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Medical Physics;
N.L. Shimanovskiy², MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,
Chief of Chair of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russia,
ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation;

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

Приведены сведения о безопасности и диагностической эффективности макроциклических магнитно-резонансных контрастных средств: гадобутрола, гадотеридола и гадотеро-вой кислоты. Сделан вывод о том, что при стандартной дозе 0,1 ммоль/кг массы тела гадобутрол имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится детьми, в том числе новорожденными, и взрослыми. По сравнению с гадотеридолом и гадотеро-вой кислотой гадобутрол, благодаря повышенной релаксивности и двойной концентрации гадолиния, обладает более высокой диагностической эффективностью и имеет фармакоэкономические преимущества.

Ключевые слова: гадобутрол; гадотеридол; гадотеро-вая кислота; магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Панов В.О., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность и безопасность макроциклических гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (3): 159–66. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-3-159-166

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

The paper provides information on the safety and diagnostic efficacy of macrocyclic magnetic resonance contrast agents, such as gadobutrol, gadoteridol, and gadoteric acid. It is concluded that the standard gadobutrol dose of 0.1 mmol/kg body weight has a favorable safety profile and is well tolerated by children, including by newborn infants and adults. Owing to the increased relaxivity and double concentration of gadolinium, gadobutrol, as compared to gadoteridol and gadoteric acid, has a higher diagnostic efficacy and pharmacoeconomic advantages.

Index terms: gadobutrol; gadoteridol; gadoteric acid; magnetic resonance imaging.

For citation: Panov V.O., Shimanovskiy N.L. The diagnostic efficacy and safety of macrocyclic gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2017; 98 (3): 159–66 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-3-159-166

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

Information about authors:

Panov V.O., <http://orcid.org/0000-0001-7534-4818>

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 11 April 2017

Accepted 18 May 2017

Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств

(МРКС) стала стандартным методом диагностики поражений центральной нервной системы (ЦНС), молочных желез, брюшной полости, предстательной

железы и других внутренних органов, особенно при онкологических заболеваниях. Использование МРКС помогает врачам ответить на важные дифферен-

циально-диагностические вопросы при выявлении и мониторинге заболеваний. В подавляющем числе случаев МРТ с контрастным усилением не имеет альтернативы и ее нельзя полноценно заменить другими методами медицинской визуализации. Насчитывается около 40 млн введений МРКС в год по всему миру. В период с 1988 г. (начало использования первого МРКС – Магневист®) по август 2016 г. частота применения МРКС при МРТ для повышения эффективности при подтверждении клинического диагноза достигла более 460 млн введений по всему миру.

Несмотря на большую диагностическую значимость МРКС, в последние годы особое внимание уделяют безопасности их применения, в частности стабильности хелатных комплексов, так как некоторым из существующих МРКС, относящимся к линейным структурам, присуща способность высвобождать свободный гадолиний, который депонируется в головном мозге, костях, коже и других тканях [1]. Поэтому во многих странах мира медицинские регулирующие инстанции на основании анализа данных доклинических и клинических исследований о роли стабильности МРКС в депонировании гадолиния в зависимости от используемого препарата делают необходимые выводы и выпускают соответствующие рекомендации. В частности, Комитет фармаконадзора по оценке риска (PRAC) Европейского медицинского агентства 10 марта 2017 г. выпустил рекомендации, согласно которым «линейные МРКС на основе гадолиния имеют структуру, при которой более вероятно высвобождение гадолиния, который может депонироваться в тканях организма...» [2]. В анализе PRAC отмечено, что «найжены убедительные доказательства депонирования гадолиния в тканях головного мозга в исследованиях по прямому определению концентрации гадолиния в тканях

головного мозга и участках повышенной интенсивности сигнала, видимых на МР-изображениях в течение многих месяцев после последней инъекции МРКС». Также в рекомендациях PRAC было отмечено, что «... макроциклические контрастные средства являются более стабильными и имеют гораздо меньшую склонность к высвобождению гадолиния...». В настоящее время даже обсуждается вопрос о полном отказе в странах ЕС от использования линейных МРКС [2].

Действительно, многочисленные данные указывают на большую безопасность и целесообразность применения в качестве МРКС макроциклических препаратов по сравнению с линейными: гадобутрола (Гадовист®), гадотеровой кислоты (Дотарем®) или гадотеридола (Прохэнс®) [1, 3–5]. Из этих препаратов гадобутрол относится к одномолярным, а гадотеровая кислота и гадотеридол – к полумолярным. Для правильного выбора из этих препаратов того, который наилучшим образом отвечает высоким требованиям безопасности и эффективности, важно знать их фармакологические свойства, описанию которых и посвящен настоящий обзор.

Безопасность макроциклических МРКС

Безопасность любых, в том числе макроциклических, МРКС определяется их физико-химическими свойствами. В таблице 1

представлены данные о кинетической стабильности макроциклических гадолинийсодержащих МРКС, которые показывают, что все эти средства характеризуются медленной кинетикой распада комплекса, что обусловлено высоким энергетическим барьером активации распада или диссоциации комплекса Gd^{3+} с макроциклическими лигандами. Характеристикой, адекватно описывающей данный кинетический процесс, является полупериод диссоциации ($T_{1/2}$), то есть время, необходимое для распада половины комплексов с Gd^{3+} в растворе [4]. Для всех макроциклических МРКС этот полупериод составляет более 1000 лет в физиологических условиях [4, 5]. Поэтому если даже и существует небольшая разница между макроциклическими МРКС в периоде полураспада комплексов *in vitro*, то крайне маловероятно, что это окажется значимым при сравнении стабильности комплексов *in vivo* [5]. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что другие макроциклические МРКС имеют более высокую осмоляльность, чем Гадовист® (см. табл. 1) при концентрации 1 моль/л (до сих пор на фармацевтическом рынке только Гадовист® существует в данной концентрации) [7, 10].

При практическом использовании также важна вязкость контрастного средства, так как при высокой вязкости требуются заметные усилия для его внутри-

Таблица 1

Физико-химические свойства растворов макроциклических МРКС в одномолярной концентрации [6–10]

МР-контрастное средство (концентрация)	Осмоляльность, мОсм/кг H ₂ O при 37 °С	Вязкость, мПа•с при 37 °С	Стабильность макроциклических хелатных комплексов (период полураспада), лет
Гадобутрол (1 моль/л)	1603	4,96	> 1000
Гадотеровая кислота (1 моль/л)	4020	11,3	> 1000
Гадотеридол (1 моль/л)	1910	3,9	> 1000

Острая токсичность макроциклических МР-контрастных средств при внутривенном введении мышам [10]

МР-контрастное средство	LD ₅₀
Гадотеровая кислота	11,4 ммоль/кг массы тела
Гадотеридол	11–14 ммоль/кг массы тела
Гадобутрол	23 ммоль/кг массы тела

венного введения, что приобретает еще большую значимость при необходимости быстрого болюсного введения контрастных средств. В таких случаях ручное введение может стать затруднительным. В то же время, когда для преодоления высокой вязкости используют мощные инъекционные системы с высоким давлением, возрастает риск повреждения сосуда (вены), особенно у пациентов после курса химиотерапии, и даже ткани. Однако благодаря тому, что при проведении МРТ вводят небольшие объемы контрастных средств по сравнению с рентгеновскими исследованиями, роль вязкости для МРКС в большинстве случаев не имеет существенного клинического значения.

Если разница в стабильности между макроциклическими МРКС невелика, то по своей токсичности они существенно различаются. Проводится стандартная оценка острой токсичности по показателю LD₅₀ (табл. 2), то есть определяется доза препарата, вызывающая гибель половины группы экспериментальных животных. Найденная величина дозы LD₅₀ гадобутрола составила 23 ммоль/кг с 95% доверительным интервалом от 20 до 27 ммоль/кг массы тела, что примерно в 2 раза лучше (выше) аналогичного показателя для гадотеровой кислоты и гадотеридола и указывает на их относительно более высокую острую токсичность [10].

Приведенные данные показывают, что среди макроциклических МРКС гадобутрол имеет наименьший риск развития хемотоксических реакций. Это подтверждается очень хорошей переносимостью его в клинике и отсутствием нефротоксичного воздействия даже у больных с нарушением работы почек, находящихся на гемодиализе [11], а также разрешением на использование у детей без ограничения в возрасте, включая доношенных новорожденных [12]. Такие осо-

бенности гадобутрола определяются его уникальной химической структурой, в частности отсутствие ионогенности по сравнению с гадотеровой кислотой и наличие двух дополнительных гидроксильных групп по сравнению с гадотеридолом уменьшают способность препарата влиять на электровозбудимость биомембран и повышают его гидрофильность. Все эти факторы и позволили ввести гадобутрол в клиническую практику как единственный препарат с двойной концентрацией гадолиния [10].

Эффективность контрастного усиления при МРТ связана со способностью парамагнитного иона Gd³⁺ в МРКС укорачивать время спин-решеточной релаксации T1 в области накопления препарата. Более выраженный эффект может достигаться как удвоением концентрации парамагнитного элемента в препарате, так и увеличением релаксивности (релаксационной активности) препарата путем модификации структуры хелатора с большей доступностью парамагнитного иона Gd³⁺ для молекул воды и более эффективным его воздействием на скорость спин-решеточной релаксации ядер водорода воды, что во многом определяется временем жизни комплекса гадолиний–протон воды.

**Диагностическая
эффективность
макроциклических МРКС**

МРТ с контрастным усилением широко используется для диагностики различных заболеваний. Применение МРКС при проведении магнитно-резонансного исследования ЦНС абсо-

лютно необходимо при поиске возможных метастазов, оценке распространенности первичных опухолей, для определения динамики выявленных заболеваний [13]. Кроме того, МРТ с внутривенным введением МРКС является наиболее точным методом диагностики рассеянного склероза (РС), характеризуется высокой чувствительностью в фазу обострения данного заболевания и при оценке эффективности фармакотерапии, является неотъемлемой частью диагностических критериев Макдональда [14, 15].

Можно сказать, что в диагностике этих и многих других патологических процессов в ЦНС МРТ с контрастным усилением фактически стала «золотым стандартом», так как при опухолевых заболеваниях и РС имеет место нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (для РС – это признак активности процесса) и появляется возможность для МРКС проникать через него и накапливаться в тканях ЦНС. Чем более эффективно влияет МРКС на релаксационные характеристики ткани (что зависит от его релаксивности и концентрации в ткани), тем выше точность выявления очагов. Как раз поэтому неоспоримым преимуществом в диагностике патологических изменений в ЦНС по сравнению с полумолярными МРКС, в том числе макроциклическими, обладает единственный одномолярный гадолинийсодержащий препарат гадобутрол с более высокой релаксационной активностью [16–20].

В 2 раза большая концентрация Gd³⁺ в препарате Гадовист® по сравнению с гадотеровой



T1-взвешенные изображения мета-статического поражения мозжечка после введения гадобутрола (а) в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела и гадотеридола (б) в дозе 0,2 ммоль/кг массы тела [19]. Видно, что гадобутрол (а) позволяет более четко определить границы контрастирования двух образований в мозжечке (указаны стрелками), тогда как при использовании гадотеридола (б) эти образования с трудом выявляются и могут быть приняты за артефакты

кислотой и гадотеридолом создает особые преимущества. Гадовист® в исследованиях *in vitro* продемонстрировал самую высокую среди других макроциклических средств T1-релаксирующую способность и более высокую по сравнению с большинством линейных средств в концентрации 0,5 ммоль/кг при напряженности магнитного поля 3 Тл [16].

При визуализации головного мозга Гадовист®, который можно ввести в вену в виде более компактного и высококонцентрированного болюса, позволяет получать улучшенную контрастность изображений и более точные перфузионные параметры, чем при использовании 0,5-молярных контрастных средств [7].

Согласно результатам многоцентрового слепого сравнительного исследования, проведенного у 166 пациентов, Гадовист® имеет преимущества при выявлении новообразований в головном мозге по сравнению с 0,5-молярной гадотеровой кислотой при напряженности магнитного поля 1,5 Тл и при введении стандартной дозы 0,1 ммоль/кг [17]. Предпочтение препарата Гадовист® или гадотеровой кислоты оценивали слепым способом три независимых эксперта. Было продемонстрировано достоверное превосходство препарата Гадовист® ($p = 0,0007$). В частности, одним из экспертов преимущество его отмечено у 42 (32%) пациентов по сравнению с общим предпочтением гадотеровой кислоты у 28 (22%) пациентов.

Для 60 (46%) пациентов предпочтения не было отдано ни одному контрастному средству.

Первичной конечной точкой была оценка эффективности препарата. Для вторичных показателей отношение относительного контраста очаг/ткань головного мозга было статистически значимо выше для препарата Гадовист® ($p < 0,0003$). Процент контрастного усиления также был статистически значимо выше для Гадовиста® по сравнению с гадотеровой кислотой при оценке слепым методом ($p < 0,0003$).

По результатам анализа отношения контраст/шум (ОКШ) отмечено более высокое среднее значение после введения препарата Гадовист® по сравнению с гадотеровой кислотой. Различия не были статистически значимыми [17].

В Японии было проведено простое слепое рандомизированное перекрестное исследование III фазы с участием 175 пациентов из 20 центров с целью определения эффективности применения гадобутрола в дозе 0,1 и 0,2 ммоль/кг массы тела по сравнению с гадотеридолом в дозе 0,2 ммоль/кг массы тела при оценке подтвержденных или подозреваемых метастазов в головном мозге [19]. Яркой иллюстрацией преимущества гадобутрола по сравнению с гадотеридолом стало их применение при визуализации метастазов (см. рисунок).

Изображения оценивались тремя независимыми экспертами методом слепой оценки. Доля

изображений, охарактеризованных экспертами при визуальной оценке как «...гадобутрол эффективнее, чем гадотеридол...», составляла 40% при введении дозы 0,2 ммоль/кг и 35,3% при введении дозы 0,1 ммоль/кг, тогда как доля изображений, охарактеризованных как «...гадотеридол эффективнее, чем гадобутрол...», составляла 23,1 и 16,1% для соответствующих доз препаратов.

Более того, было показано, что более низкая доза гадобутрола характеризовалась такой же эффективностью для выявления метастазов головного мозга, как и более высокая доза гадотеридола, и могла быть успешно использована при планировании стереотаксической радиохирургии [19].

При проведении внутрииндивидуального рандомизированного слепого исследования с участием 44 пациентов с первичными или вторичными опухолями ЦНС было выявлено преимущество использования 1-молярного гадобутрола по сравнению с 0,5-молярным гадотеридолом при их введении в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела: оно составило 0,73 (95% доверительный интервал 0,61; 0,83) [20].

Эти данные были подтверждены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании [21], в котором 390 пациентам с нарушением гематоэнцефалического барьера вводили гадобутрол или гадотеридол в стандартной одинаковой дозе. Гадобутрол

показал статистически значимое преимущество в степени контрастирования или качестве визуализации ($p < 0,0001$), чувствительности ($p < 0,014$) и точности ($p < 0,034$) при диагностике злокачественных образований. Авторы справедливо считают, что данное преимущество гадобутрола обусловлено его более высокой, чем у гадотеридола, релаксивностью.

Однако преимущества гадобутрола наблюдаются не только в диагностике поражений ЦНС. В проведенном одноцентровом исследовании с участием 17 пациентов с подозрением на инфаркт миокарда сравнивались два макроциклических гадолинийсодержащих контрастных средства – гадобутрол и гадотеролевая кислота, которые вводились каждому из участников в дозах с поправкой на релаксирующую способность (0,15 и 0,22 ммоль/кг массы тела соответственно) перед проведением визуализации с отсроченным контрастированием гадолинием (ОКГ) при напряженности магнитного поля 1,5 Тл [22]. Объем зоны инфаркта был определен полуавтоматически после получения изображений сердца методом двухмерной последовательности IR-GRE FLASH. Для каждого гадолинийсодержащего контрастного средства также оценивались локализация, трансмуральность и распределение ОКГ, а также отношение контраст/шум между пораженной зоной миокарда и частью миокарда, удаленной от пораженной зоны (ОКШ_{удал}), и ОКШ между пораженной зоной миокарда и просветом левого желудочка (ОКШ_{просв}). Средний объем пораженной зоны, определенный с помощью МРТ с применением обоих контрастных средств, был практически одинаковым ($23,4 \pm 4,2$ мл при сканировании с гадобутролом и $22,1 \pm 4,2$ мл при сканировании с гадотерата меглюмином). Показатели ОКШ_{удал} не имели значительных различий при разных гадолинийсодер-

жащих МРКС, однако показатель ОКШ_{просв} был значительно выше после введения гадобутрола по сравнению с гадотеролевой кислотой ($12,7 \pm 4,7$ и $6,8 \pm 4,7$ соответственно) [22]. Данные результаты свидетельствуют о том, что гадобутрол и гадотеролевую кислоту можно успешно применять при визуализации сердца с использованием ОКГ, а гадобутрол, по мнению авторов, особенно подходит для визуализационных исследований с отсроченным контрастированием низкими дозами гадолиния [22].

При проведении МРА благодаря комбинации высокой концентрации и высокой релаксирующей активности достигается наибольшее укорочение времени T1 по сравнению с 0,5-молярными контрастными средствами [9]. Таким образом, с помощью контрастного средства Гадовист® получается изображение наилучшего качества. Кроме того, двукратная концентрация более удобна для ручного введения больших доз контрастного средства, когда струйное введение реально превращается в болюсное. При этом следует учитывать, что при необходимости надежной визуализации сосудов Гадовист® нужно вводить не быстрее, а медленнее 0,5-молярных контрастных средств, чтобы компактный болюс, характерный для этого препарата, «растянулся» на всю длину сосудистого русла.

Гадобутрол сравнивали с 0,5-молярной гадотеролевой кислотой при проведении МРА с напряженностью магнитного поля 3 Тл для оценки распространенности окклюзионной болезни периферических артерий (ОБПА) [23]. Двадцать пациентов прошли обследование с применением гадобутрола в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела, еще 20 – с применением такой же дозы гадотеролевой кислоты с последующей МРА брюшной аорты, сосудов таза и всей сосудистой сети нижних конечностей. Качество изображений 17 заранее определенных сег-

ментов сосудов нижних конечностей оценивали пять независимых экспертов по 4-балльной системе, где 3 и 4 балла соответствовали хорошей и высокой достоверности диагностики.

Все эксперты оценили качество изображений в группе, получившей гадобутрол, в среднем на 4 балла, тогда как в группе с использованием гадотеролевой кислоты качество изображений получило более низкую среднюю оценку (медиана 3 балла). Из 17 оцениваемых сегментов доля сегментов, изображение которых всеми экспертами характеризовалось как обладающее высоким диагностическим качеством, составляла 0,97 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,94; 0,99) для гадобутрола и 0,78 (95% ДИ 0,70; 0,86) для гадотеролевой кислоты. Таким образом, была выявлена значительная разница (0,19) между МРКС (95% ДИ 0,10; 0,27, $p < 0,0001$) [23].

Кроме того, было проведено похожее исследование по оценке внутрииндивидуальных различий в применении гадобутрола и 0,5-молярной гадотеролевой кислоты (оба препарата вводились в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела) при проведении МРА с напряженностью магнитного поля 3 Тл для оценки ОБПА брюшной полости и сосудов нижних конечностей у 14 пациентов [24]. Четверо экспертов слепым методом оценивали общее качество изображений, полученных в ходе каждого из сканирований, а также количество поддающихся анализу сегментов сосудов, количество стенозированных участков, визуализацию сосудов, достоверность диагностики, отношение ОСШ и ОКШ. Оценки поддающихся анализу сегментов, стенозированных участков и визуализации сосудов были одинаковыми для обоих контрастных средств. Однако значения ОСШ и ОКШ были выше при сканировании с гадобутролом ($26,1 \pm 10,5$ и $23,4 \pm 9,9$ соответственно), чем при сканировании с гадотеролевой

кислотой ($22,7 \pm 10,3$ и $20,2 \pm 9,7$ соответственно) [24].

Преимущество гадобутрола по сравнению с гадотеровой кислотой выявлено также в результате проведения проспективного рандомизированного исследования с участием 53 женщин при диагностике рака молочной железы. После введения этих МРКС в дозе $0,1$ ммоль/кг массы тела (напряженность магнитного поля $1,5$ Тл) у 45 пациенток выявлено 11 доброкачественных и 34 злокачественные опухоли молочной железы. Контрастное усиление опухолевых образований после введения гадобутрола было значительно выше, чем после введения гадотеровой кислоты ($p < 0,0001$) [25].

Следует подчеркнуть, что различия в диагностической эффективности между 1-молярным гадобутролом и 0,5-молярными макроциклическими МРКС имеют фармакоэкономическое значение. Так, в фармакоэкономическом исследовании Г.Г. Кармазановского и др. [26], где основными параметрами эффективности диагностики поражений ЦНС с использованием МРКС были выбраны количественные характеристики визуализации (при метастазирующих опухолях – это количество определяемых метастазов, а при РС – количество выявляемых активных и неактивных очагов демиелинизации), также было показано преимущество 1-молярного гадобутрола.

В результате литературного поиска сравнительных исследований эффективности контрастирования опухолей, метастазирующих в головной мозг, было найдено клиническое исследование, одной из задач которого являлось сравнение эффективности диагностической визуализации метастазов с помощью однократной дозы 1-молярного гадобутрола и двукратной дозы 0,5-молярного макроциклического МРКС [19]. Ввиду разности концентраций активного вещества объем стандартной дозы

0,5-молярного МРКС ($0,2$ мл/кг) в 2 раза больше, чем объем 1-молярного МРКС ($0,1$ мл/кг), поэтому двойная доза 0,5-молярного МРКС по объему в 4 раза больше однократной дозы 1-молярного МРКС (для пациента с массой тела 75 кг – 30 и $7,5$ мл соответственно). Качество визуализации оценивалось тремя независимыми экспертами [19]. При оценке снимков было рассчитано среднее количество выявляемых метастазов в пересчете на одного пациента по группам. Статистическая обработка полученных результатов позволила авторам сделать вывод о том, что достоверные различия в качестве визуализации между двумя группами отсутствуют. При сопоставимом качестве изображения (эффективности) фармакоэкономический анализ в данном случае был проведен с акцентом на «минимизацию затрат», когда сравнивались суммарные затраты на МРКС в зависимости от вводимого количества и концентрации соответствующих МРКС пациентам с метастазами в головном мозге [26].

Стандартный объем вводимого 0,5-молярного МРКС (15 мл) в 2 раза больше, чем объем вводимого 1-молярного МРКС ($7,5$ мл). При этом оказалось, что для достижения равной эффективности выявления метастазов, согласно данным исследования [19], необходим четырехкратный объем 0,5-молярных КС, то есть 30 мл.

Учитывая сопоставимую эффективность однократного объема гадобутрола и 4-кратного объема 0,5-молярных контрастных средств, использование гадобутрола для диагностики метастазов в головном мозге приводит к экономии денежных средств – до $2656,4$ руб на одного пациента [26]. Таким образом, гадобутрол в данном случае является предпочтительной альтернативой.

В исследовании по оценке диагностической эффективности контрастных средств с различ-

ной концентрацией эффективностью диагностики при РС оценивали по доле контрастируемых очагов в общем количестве имеющихся очагов демиелинизации. В результате в группе, где применялись 0,5-молярные МРКС, относительное количество выявленных очагов составило $41,73\%$ (53 из 127). В группе с использованием 1-молярного контрастного средства (гадобутрола) было выявлено $73,08\%$ (38 из 52) очагов [27]. Поскольку эффективность визуализации очагов активной демиелинизации для изучаемых препаратов различна, фармакоэкономический анализ проводили методом «затраты–эффективность». Также использовали уже упомянутый выше принцип «минимизации затрат», поскольку литературных данных о различиях в эффективности между 0,5-молярными МРКС (гадотеридол, гадотеро-вая кислота) не было обнаружено.

Так как от своевременности постановки диагноза рассеянного склероза зависит начало проведения эффективной фармакотерапии и, следовательно, скорость прогрессирования и частота обострений заболевания, для расчета затрат, связанных с большей частотой обострений, была построена модель «дерево решений», которая обычно используется для описания процесса лечения острого заболевания. Данный вид модели подразумевает наличие нескольких альтернатив с различной вероятностью исходов, при этом известна вероятность каждого из исходов и можно рассчитать стоимость каждого из них.

При диагностике очагов РС с помощью эквимольных доз гадобутрола превосходил по качеству визуализации и эффективности диагностики 0,5-молярные контрастные средства, что привело к экономии до $3457,95$ руб на человека (в зависимости от препарата сравнения) вследствие своевременного начала лечения и сокращения числа обострений [26].

Следовательно, применение гадобутрола вместо 0,5-молярных гадолинийсодержащих макроциклических контрастных средств для диагностики РС и метастатического поражения головного мозга также оправданно и целесообразно с фармакоэкономической точки зрения и позволяет сэкономить бюджет здравоохранения.

Заключение

Хотя макроциклические МРКС имеют высокую стабильность, что обуславливает их благоприятный профиль безопасности у пациентов, тем не менее, по данным доклинических исследований, имеется разница между ними при оценке острой токсичности. В частности, гадотеролевая кислота и гадотеридол имеют более высокую токсичность по сравнению с гадобутролом. При этом гадобутрол (Гадовист®), имея такую же высокую стабильность, как и другие макроциклические МРКС, отличается от них уникальной комбинацией высокой концентрации и высокой релаксирующей активности, позволяющей в наибольшей степени укорачивать T1 в расчете на 1 мл и получать изображения наилучшего качества. Проведенные сравнительные исследования препарата Гадовист® с другими внеклеточными макроциклическими средствами подтвердили, что Гадовист® с клинической точки зрения более эффективен в выявлении опухолей и метастазов головного мозга, поражений, обусловленных рассеянным склерозом, и ряда других заболеваний, что обусловлено физико-химическими свойствами данного средства.

Двойная концентрация контрастного средства Гадовист® позволяет получать дополнительное преимущество в клинической практике, особенно при необходимости введения высоких доз, выражающееся в возможности введения меньшего объема. Одномолярная концент-

рация гадобутрола также вносит существенный вклад в развитие новых МРТ-технологий, таких как быстрая динамическая МРТ, роль и значение которой с появлением новых поколений МРТ-систем с каждым годом возрастает. Все шире и чаще быстрая динамическая МРТ из области научных инноваций переходит в область практической медицины, при этом требуется введение компактного болюса контрастного средства, в том числе для получения оптимального сигнала.

Последние экспериментальные и клинические данные о безопасности гадобутрола (связанные с его высокой стабильностью) и диагностической эффективностью, превышающей таковую у других макроциклических МРКС, подтверждают необходимость более широкого его использования в МР-диагностике и укрепляют уверенность радиологов в обоснованности выбора именно этого контрастного средства при необходимости получения точной диагностической информации при благоприятном профиле безопасности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств? *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 243–56. [Panov V.O., Shimanovskiy N.L. Has the stability of gadolinium-based magnetic resonance contrast media the clinical significance? *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 243–56 (in Russ.).]
2. European Committee Releases New Recommendations on Gadolinium-based Contrast Agents. <https://www.itnonline.com/content/european-committee-releases-new-recommendations-gadolinium-based-contrast-agents> (дата обращения 11.05.2017).
3. Kromrey M.L., Liedtke K.R., Ittermann T., Langner S., Kirsch M., Weitschies W., Kühn J.P. Intravenous injection of gadobutrol in an epidemiological study group did not lead to a difference in relative signal intensities of certain brain structures after 5 years. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (2): 772–7.
4. Frenzel T., Lengsfeld P., Schirmer H., Hutter J., Weinmann H.J. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest. Radiol.* 2008; 43 (12): 817–28.
5. Schmitt-Willich H. Stability of linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents. *Br. J. Radiol.* 2007; 80 (955): 581–2.
6. Staks T., Schuhmann-Giampieri G., Frenzel T., Weinmann H.J., Lange L., Platzek J. Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers. *Invest. Radiol.* 1994; 29 (7): 709–15.
7. Tombach B., Heindel W. Value of 1.0-M gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol. *Eur. Radiol.* 2002; 12 (6): 1550–6.
8. Balzer J.O., Loewe C., Davis K., Goyen M., Leiner T., Meaney J.F. et al. Safety of contrast-enhanced MR angiography employing gadobutrol 1.0 M as contrast material. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (9): 2067–74.
9. 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): M12–8.
10. Vogler H., Platzek J., Schuhmann-Giampieri G., Frenzel T., Weinmann H.J., Raduchel B., Press W.R. Pre-clinical evaluation of gadobutrol: a new, neutral, extracellular contrast agent for magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 1995; 21 (1): 1–10.
11. Tombach B., Bremer C., Reimer P., Matzkies F., Schaefer R.M., Ebert W. et al. Using highly concentrated

- gadobutrol as an MR contrast agent in patients also requiring hemodialysis: safety and dialysability. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178 (1): 105–9.
12. Kunze C., Mentzel H.-J., Krishnamurthy R., Fleck R. 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: 50–7.
 13. Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. Стандарты УЗИ, РКТ, МРТ и ПЭТ/КТ-исследований в онкологии. 5-е изд., доп. М.: РОИЦ; 2016. [Dolgushin B.I., Tyurin I.E. Standards of ultrasound, CT, MRI and PET/CT examinations in oncology. 5th ed. Moscow; 2016 (in Russ.).]
 14. Montalban X., Tintoré M., Swanton J. et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010; 74: 427–34.
 15. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 292–302.
 16. Rohrer M., Bauer H., Mintorovitch J., Requardt M., Weinmann H.J. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest. Radiol.* 2005; 40 (11): 715–24.
 17. Anzalone N., Scarabino T., Venturi C., Cristaudo C., Tartaro A., Scotti G. 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 (1): 139–45.
 18. Kramer H., Runge V.M., Naul L.G., Loynachan A.T., Reiser M.F., Wintersperger B.J. Brain MRI with single-dose (0.1 mmol/kg) Gadobutrol at 1.5 T and 3 T: comparison with 0.15 mmol/kg Gadoterate Meglumine. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194 (5): 1337–42.
 19. Katakami N., Inaba Y., Sugata S. et al. Magnetic resonance evaluation of brain metastases from systemic malignancies with two doses of Gadobutrol 1.0 M compared with Gadoteridol. *Invest. Radiol.* 2011; 46: 411–8.
 20. Koenig M., Schulte-Altedorneburg G., Piontek M., Hentsch A., Spangenberg P., Schwenke C. et al. Intra-individual, randomised comparison of the MRI contrast agents gadobutrol versus gadoteridol in patients with primary and secondary brain tumours, evaluated in a blinded read. *Eur. Radiol.* 2013; 23 (12): 3287–95.
 21. Gutierrez J.E., Rosenberg M., Seemann J., Breuer J., Haverstock D., Agris J. et al. Safety and efficacy of Gadobutrol for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the central nervous system: results from a multicenter, double-blind, randomized, comparator study. *Magn. Reson. Insights.* 2015; 7 (8): 1–10.
 22. Wagner M., Schilling R., Doebelin P., Huppertz A., Luhur R., Schwenke C. et al. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *Eur. Radiol.* 2013; 23 (1): 108–14.
 23. Voth M., Attenberger U., Luckscheiter A., Haneder S., Henzler T., Schoenberg S. et al. “Number needed to read” – how to facilitate clinical trials in MR-angiography. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (5): 1034–42.
 24. Haneder S., Attenberger U.I., Schoenberg S.O., Loewe C., Arnaiz J., Michaely H.J. Comparison of 0.5 M gadoterate and 1.0 M gadobutrol in peripheral MRA: a prospective, single-center, randomized, crossover, double-blind study. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2012; 36 (5): 1213–21.
 25. Fallenberg E.M., Renz D.M., Karle B., Schwenke C., Ingod-Heppner B., Reles A. et al. Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agents gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (3): 837–49.
 26. Кармазановский Г.Г., Барышев П.М., Шимановский Н.Л. Фармакоэкономическая оценка применения одномолярного гадолинийсодержащего магнитно-резонансного контрастного средства по сравнению с полумолярными препаратами для диагностики заболеваний центральной нервной системы. *Медицинская визуализация.* 2012; 4: 113–7. [Karmazanovskiy G.G., Baryshev P.M., Shimanovskiy N.L. Pharmacoeconomic evaluation of the use of one molar gadolinium magnetic resonance contrast agent compared to the half molar agents for the diagnosis of central nervous system diseases. *Meditsinskaya Vizualizatsiya (Medical Visualization, Russian journal).* 2012; 4: 113–7 (in Russ.).]
 27. Трофимова Т.Н., Тотолян Н.А., Пахомов А.В. Лучевая диагностика рассеянного склероза. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2010. [Trofimova T.N., Totolyan N.A., Pakhomov A.V. Radiological diagnosis of multiple sclerosis. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2010 (in Russ.).]

Поступила 11.04.2017

Принята к печати 18.05.2017