

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ГАДОВИСТА 1,0

Чл.-корр. РАМН Н.Л. ШИМАНОВСКИЙ

Российский государственный медицинский университет, Москва, Российская Федерация

Рассмотрены данные о применении первого в мире одномолярного гадолинийсодержащего контрастного препарата гадовист 1,0 при проведении высокодозных магниторезонансных исследований. Показаны преимущества его использования при диагностике инсульта, опухолей и демиелинизирующих заболеваний головного мозга, для получения изображения первого пассажа, выявления мелких повреждений и других поражений головного и спинного мозга по сравнению с обычными 0,5-молярными магниторезонансными контрастными средствами.

Около 20 лет тому назад в клиническую практику была внедрена магниторезонансная томография (МРТ). Этот метод визуализации внутренних органов поднял диагностику на качественно новый уровень, что было подтверждено в 2003 г. присуждением Р.С. Lauterbur (США) и Р. Mansfield (Великобритания) за изыскательские работы в области магниторезонансной визуализации Нобелевской премии за заслуги в развитии современной медицины. Несколько лет спустя после появления МРТ произошел важный прорыв в исследованиях и разработке контрастного средства для магниторезонансной визуализации (МРВ), значительно повысивший ее диагностическую эффективность.

После предклинических исследований и проведения первой фазы клинических испытаний с участием здоровых добровольцев в 1983 г. пациентам начали вводить первое магниторезонансное контрастное средство (МРКС) магневист. В 1988 г. магневист® был официально разрешен для широкого клинического применения и одновременно внедрен в клиническую практику в Германии, Японии и США. Это событие стало значительной вехой для медицинской диагностики, так как магневист — первый представитель совершенно нового класса МРКС, который непрерывно и быстро расширяется. Внедрение магневиста, а затем и его аналогов — дотарема, проханса, омнискана, имеющих концентрацию гадолиния 0,5 моль/л, значительно улучшило качество диагностики заболеваний головного и спинного мозга. Однако последующее совершенствование самих магниторезонансных томографов (создание более мощных магнитов и высокоскоростных компьютеров) открыло возможность не только получать изображение внутренних органов, но и следить за их функциональной активностью, в частности за скоростью и объемом кровотока. Для реализации этих возможностей потребовалось создать высококонцентрированные МРКС, уже при первом прохождении через сосуд обеспечивающие его динамическую визуализацию, т.е. позволяющие проводить так называемые перфузионные исследования и тем самым быстро и точно диагностировать любые нарушения мозгового кровообращения.

В соответствии с возникшими потребностями удалось сразу в два раза увеличить концентрацию

гадолиния в растворе МРКС, создав одномолярный препарат, названный гадовистом 1,0 (международное непатентованное название — гадобутрол). Этому препарату присущи более выраженные — на 14–27% — парамагнитные (контрастирующие) свойства, что видно из данных приводимой таблицы.

Гадовист 1,0 имеет значения осмоляльности и вязкости, которые находятся в пределах, соответствующих хорошей переносимости внутривенных контрастных средств. Растворы других МРКС при таких концентрациях имеют более высокие значения этих параметров, при которых инъекция становится технически невозможной, или их вообще нельзя приготовить в концентрации 1 моль/л. По сравнению с обычными МРКС гадовист 1,0 имеет преимущества, наиболее сильно проявляющиеся в отношении геометрии болюса. Дело в том, что компактный высококонцентрированный болюс необходим для получения изображения перфузии головного мозга при первичном прохождении, для выявления очагов ишемии, что представляется исключительно важным при подходе к ишемическому инсульту как заболеванию, требующему проведения экстренных медицинских мероприятий. При получении перфузионного изображения — МР исследования с первичным пассажем — качество изображения сильно зависит от геометрии и компактности болюса контрастного средства, которые стали оптимальными после удвоения концентрации вводимого раствора контрастного средства. Кроме того, двукратная концентрация более удобна для ручного введения больших доз контрастного средства.

Гадовист 1,0 позволяет: получать оптимальную геометрию болюса; облегчить введение препарата; добиться наиболее высокой безопасности и эффективности при МРВ головного и спинного мозга и МР ангиографии (МРА). Его преимущества проявляются при визуализации в перфузионных исследованиях, исследованиях с применением высоких доз, МРА.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЦНС С ПОМОЩЬЮ ГАДОВИСТА 1,0

Визуализация ЦНС составляет около 2/3 всех МР исследований и остается основной областью применения МРВ в клинике. Использование парамагнитных

Сравнение физико-химических и биохимических свойств современных внеклеточных МРКС [1; 2]

Свойство	Магневист, 0,5 моль/л	Дотарем, 0,5 моль/л	Омнискан, 0,5 моль/л	Гадовист, 0,5 моль/л	Гадовист, 1,0 моль/л
Термодинамическая стабильность, log K	22,1	25,8	16,9	21,8	21,8
Концентрация дополнительного комплексирующего лиганда, моль %	0,2	0,25	5,0	0,1	0,1
T1-релаксационная активность в плазме, 0,47 Т, мМ-1с ⁻¹	4,8	4,3	4,4	5,6	5,6
Вязкость, мПа/с при 37°C	2,9	2,0	1,4	1,4	4,96
Осмоляльность, осмомоль/кг Н ₂ О при 37°C	1,960	1,350	0,798	0,557	1,60
Связывание с белками	1		2,1	2,7	2,7
Высвобождение гистамина I ₅₀ , ммоль/л	140	110	110	> 250	> 250

контрастных средств значительно улучшает разрешение получаемого изображения, повышая эффективность диагностики таких поражений, как первичные опухоли, метастазы или очаги инфекций, инсульт и старческое слабоумие, что облегчает выбор правильной лечебной тактики [3; 4]. В ходе проведения третьей фазы клинических исследований с участием 295 пациентов из 13 клинических центров Европы была оценена возможность с помощью гадовиста 1,0 визуализировать различные поражения головного мозга. Результаты исследований, полученных в определенных подгруппах этих центров, были опубликованы отдельно и затем использованы для сравнения в последующих испытаниях [5]. Гадовист 1,0 вводили по схеме с дополнительными дозами: первая инъекция составила 0,1 ммоль/кг массы тела, вторая через 20 мин — 0,2 ммоль/кг массы тела; общая доза — 0,3 ммоль/кг массы тела.

В целом улучшение диагностической эффективности метода по сравнению со сканированием без контрастирования после введения первой (стандартной) дозы имело место в 95% случаев; степень улучшения от хорошего до отличного была отмечена в 61% случаев (у 177 пациентов из 291). После второй инъекции через 20 мин после первой (общая доза 0,3 ммоль/кг массы тела) достоверность диагностики еще более повысилась в 49% случаев (у 141 пациента из 285). На основании этих результатов были уточнены показания к применению гадовиста 1,0. После первой инъекции дополнительная диагностическая информация была получена у 252 из 291 пациента (87%). После второй инъекции по сравнению со стандартной дозой дополнительную информацию удалось получить у 129 из 285 пациентов (45%).

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

При заболеваниях сосудов головного мозга детальная информация о перфузии его сосудистого русла имеет критически важное значение для постановки экстренного диагноза ишемического инсульта, для выбора последующей терапии и прогноза. Кроме того, визуализация перфузии может помочь диагностиро-

вать опухоли головного мозга благодаря визуализации характера васкуляризации ткани.

Возможность оценки перфузии головного мозга основана на способности гадолинийсодержащих МРКС после их быстрого внутривенного болюсного введения давать соответствующий сигнал, регистрируемый МР томографами. Используя быстрые МР технологии получения изображения, при наличии достаточно высокой концентрации гадолиния в кровотоке можно определить такие параметры, как объем относительного регионарного кровотока, скорость относительного регионарного кровотока, величину транзитного времени и другие функциональные параметры. Согласно теоретическим и экспериментальным данным величина изменения интенсивности сигнала при динамической МРВ непосредственно связана с истинной концентрацией контрастного вещества в определенном участке сосудистого русла. Поэтому небольшой по размерам болюс с высокой концентрацией контрастного средства необходим для визуализации перфузии головного мозга.

Таким образом, концентрация контрастного вещества в вокселе (трехмерной ячейке) играет основную роль в изменении интенсивности сигнала и, следовательно, в точности диагностики гемодинамических нарушений в головном мозге.

У больных ишемическим инсультом МРВ при первичном пассаже после введения болюса внеклеточного контрастного средства позволяет выявить локализацию областей с гипоперфузией. Более того, использование контрастных средств с низкой молекулярной массой типа гадовиста 1,0 является методом выбора для идентификации остаточного коллатерального тока плазмы. Такой коллатеральный ток через капилляры можно использовать для доставки нейропротекторных средств, способных спасти ткань мозга, в которой развивается гипоксия вследствие снижения кровотока.

При изучении перфузии головного мозга с помощью МРВ у больных с односторонним церебральным инфарктом или стенозом сонных артерий гадовист 1,0 вызывал максимальное снижение сигнала (МСС) на 36%, а 0,5-молярный препарат даже в тройной дозе да-

вал МСС не выше 25%. Поскольку для убедительного выявления различий в перфузии необходима величина МСС около 30%, следует считать, что только гадовист 1,0 позволяет надежно определить характеристики сосудов головного мозга.

При исследовании дозовой зависимости у 89 пациентов с односторонним ишемическим инфарктом и/или односторонним стенозом сонных артерий было обнаружено, что гадовист 1,0 в дозе 0,3 ммоль/кг массы тела позволяет получать удовлетворительную для постановки диагноза информацию при визуализации перфузии головного мозга [5; 6].

Перфузионную МРВ с гадовистом 1,0 сравнивали с ранее применявшимся для оценки характера перфузии более дорогостоящим методом лучевой диагностики — однофотонной позитронной эмиссионной томографией (СПЕКТ). Гадовист 1,0 вводили в дозе 0,3 ммоль/кг массы тела, а СПЕКТ проводили с помощью радиоизотопного средства нейролита. Гадовист 1,0 был таким же эффективным, как СПЕКТ, при выявлении ишемии или инфаркта мозга, но имел преимущества при выявлении инфарктов небольшого размера. Кроме того, МРВ перфузии с гадовистом позволяла получать более точную информацию об анатомии и была единственным методом, позволяющим визуализировать феномен избыточной перфузии, помогая, таким образом, определить характер лечения и контролировать его результаты.

Эти результаты свидетельствуют о том, что двойная концентрация гадолиния в гадовисте 1,0 по сравнению с МРКС меньшей концентрации и альтернативными диагностическими методами имеет существенные преимущества в визуализации перфузии головного мозга.

ТРЕХМЕРНАЯ МР АНГИОГРАФИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Начиная с 1993 г., когда впервые была описана трехмерная МРА с контрастированием, МРКС все шире применяют для повышения контрастности изображения сосудов относительно окружающих тканей и устранения артефактов кровотока сосудов по отношению к фоновому отношению сигнал/шум [7; 8]. Однако применявшиеся ранее 0,5-молярные МРКС не позволяют контрастировать мелкие сосуды и проводить быструю трехмерную МРА. В то же время гадовист 1,0 в сочетании со сверхкороткими импульсными последовательностями градиентного эха позволяет проводить всесторонний анализ состояния артерий и вен практически всего тела [9–13].

В настоящее время в странах Европейского Союза официально подтверждено использование гадовиста 1,0 для целей МРА. Для визуализации одной области у человека с массой тела более 75 кг рекомендована доза гадовиста 1,0, равная 10 мл, а для визуализации более чем одной области — 20 мл.

При сравнении контрастирующей способности гадовиста 1,0 (8 мл) с 0,5-молярным магневистом (16 мл) у больного с клиническими признаками ангиопатии была продемонстрирована более высокая возможность визуализации сосудов при использовании гадовиста 1,0, которая была необходима для

постановки достоверного диагноза. Относительно небольшой объем болюса гадовиста 1,0 благодаря повышенной концентрации гадолиния обеспечивает однородность контрастирования и позволяет оценить состояние мелких сосудов, визуализация которых ранее была невозможна [14]. Таким образом, для быстрой и точной оценки состояния сосудов ЦНС и всего организма при проведении трехмерной МРА гадовист 1,0 является препаратом выбора.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Большинство поражений ЦНС можно выявить при использовании стандартной дозы МРКС 0,1 ммоль/кг массы тела. Однако в ряде случаев дозы гадолиния до 0,3 ммоль/кг предпочтительны, например, для идентификации очагов маленьких размеров или исключения дополнительных патологических изменений. Возможность исключить дополнительные поражения головного мозга имеет исключительное практическое значение, в особенности при выборе способа лечения — хирургического вмешательства или радиотерапии.

При проведении многоцентрового исследования, в котором участвовали больные с различными первичными опухолями головного мозга, было установлено, что однократная доза 0,1 ммоль/кг массы тела была достаточной для постановки дифференциального диагноза первичной опухоли головного мозга [5].

В другой подгруппе больных с гистологически подтвержденными астроцитомами и менингиомами после введения стандартной дозы гадовиста 1,0 средняя величина повышения контрастности опухоль — белое вещество мозга увеличивалась с 0,90 (нативное сканирование) до 1,38 (гадовист 1,0 в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела).

Дальнейшее улучшение качества контрастирования имело место после введения дополнительной дозы гадовиста 1,0 (0,2 ммоль/кг, общая доза — 0,3 ммоль/кг массы тела). Тройная доза статистически значимо ($p < 0,001$) увеличивала среднюю величину контрастности между опухолью и белым веществом с 1,38 (однократная доза) до 1,79.

В третьей подгруппе (однократная и повторная инъекции у 131 и 128 пациентов соответственно) при исследовании первичных опухолей достоверность диагностики повышалась в 97% случаев после первой инъекции гадовиста 1,0 со степенью улучшения визуализации от хорошей до отличной в 71% случаев. Обычно границы размеров опухоли определялись более четко только после введения большой дозы. Введение второй дозы (0,2 ммоль/кг массы тела) улучшало достоверность диагностики у 39% пациентов по сравнению с первой инъекцией, а повышение степени улучшения диагностической эффективности от хорошей до отличной имело место у 28% от всех пациентов.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

При проведении уже упомянутого многоцентрового исследования у 44 пациентов диагностировали метастазы в головном мозге [5]. Первая инъекция гадовиста 1,0 (0,1 ммоль/кг массы тела) повышала диагностиче-

скую эффективность у всех обследованных пациентов со степенью улучшения от хорошего до отличного в 78% случаев. Вторая инъекция (0,2 ммоль/кг) еще более увеличивала достоверность диагностики в 71% случаев.

Превосходные результаты были получены при использовании высокой дозы (0,3 ммоль/кг массы тела), что имеет первостепенное значение для постановки однозначного диагноза у больных с метастазами.

Тройная доза гадовиста 1,0 статистически достоверно увеличивает контрастность изображения метастазов по сравнению с однократной дозой, что особенно важно в случаях, требующих исключения дополнительных метастазов. Два метастаза, которые не были выявлены с помощью стандартной дозы, были идентифицированы при использовании тройной дозы. Важно подчеркнуть, что тройная доза позволяет получать более точные результаты, особенно для исключения множественных поражений.

Использование контрастного средства с более высокой концентрацией гадолиния заметно облегчает ручное введение высоких доз. При введении тройной дозы при исследовании метастазов требуется, например, всего 21 мл гадовиста 1,0 у больного с массой тела 70 кг.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГАДОВИСТА 1,0 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

МРВ стала ценным методом для диагностики рассеянного склероза. Она позволяет не только диагностировать заболевание, но и провести отбор больных для последующего лечения с помощью новых терапевтических подходов, возникших благодаря интерферону бета-16 (бетаферон), эффективность которого доказана для лечения больных как ремитирующей, так и прогрессирующей формой рассеянного склероза.

Проведенные клинические исследования показали, что МРВ с гадовистом 1,0 вносит существенный вклад в оценку стадии рассеянного склероза и его прогрессирования путем выявления контрастируемых и неконтрастируемых поражений одновременно [5]. После первой инъекции препарата у 90% пациентов достоверность диагноза повысилась со степенью улучшения от хорошей до отличной в 38% случаев, а после второй инъекции (общая доза 0,3 ммоль/кг массы тела) достоверность увеличилась дополнительно у 65% больных. При этой дозе степень улучшения от хорошего до отличного составила 48% случаев.

Результаты, полученные после первой инъекции, потребовали изменения лечения у 21 больного (26%). В то время как стандартная доза позволила выявить дополнительные поражения у 9 пациентов (11%),

высокая доза дала возможность визуализировать дополнительные поражения у 31 больного (39%). Таким образом, у больных рассеянным склерозом, особенно при отсутствии выраженных клинических симптомов, представляется целесообразным сразу же использовать высокую дозу гадовиста 1,0.

Как известно, применяемые 0,5-молярные МРКС характеризуются хорошей переносимостью и в несколько раз реже вызывают побочные реакции, чем йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Всесторонние доклинические испытания гадовиста 1,0 показали отсутствие у него эмбриотоксичности, тератогенности, генотоксичности, канцерогенности, связывания с белками и ферментами или каких-либо других токсичных эффектов [5].

В клинических исследованиях были показаны отличные системная и местная толерантность гадовиста 1,0 в дозе до 0,5 ммоль/кг массы тела. Важно подчеркнуть особенно хорошую переносимость этого средства больными с заболеваниями нервной системы и других органов. В частности, даже у больных с тяжелыми заболеваниями почек, находившихся на гемодиализе, введение гадовиста 1,0 не приводило к подъему содержания креатинина в крови [14]. Основные жизненно важные функции после введения гадовиста 1,0 не претерпевали никаких клинически значимых изменений.

В целом имеющийся клинический опыт применения гадовиста 1,0 свидетельствует о новых возможностях в диагностике заболеваний ЦНС и периферических сосудов. Благодаря преимуществу, заключающемуся в меньшем объеме вводимой дозы, особенно при необходимости введения высоких доз, двукратная концентрация гадовиста 1,0 значительно повышает точность МР диагностики при исследовании кровоснабжения тканей, при первом пассаже и выявлении мелких повреждений, трудно контрастируемых обычными средствами, т.е. в тех случаях, когда выявление или исключение дополнительных очагов поражения может повлиять на лечебную тактику.

Гадовист 1,0 в тройной дозе делает лучевую диагностику по своей специфичности и чувствительности практически стопроцентной. По сравнению с 0,5-молярными МРКС он имеет несомненные преимущества при использовании для ранней диагностики острого инсульта; динамической визуализации перфузии головного мозга при первом прохождении болюса, определении локальной ишемии головного мозга; для визуализации мелких сосудов; для выявления границ опухолей и постановки дифференциального диагноза, обнаружения метастазов или исключения их наличия; для выявления активных очагов при рассеянном склерозе.

Литература

1. Tombach B., Heindel W. Value of 1,0 M gadolinium chelates: review of preclinical and clinical data on gadobutrol // *Eur. Radiol.*— 2002.— Vol. 12.— P. 1550–1556.
2. Do highly concentrated gadolinium chelates improve MR brain perfusion imaging? Intraindividually controlled randomized crossover concentration comparison study of 0.5 versus 1,0 mol/l gadobutrol / B. Tombach, T. Benner, P. Reimer et al. // *Radiol.*— 2003.— Vol. 226, 3.— P. 880–888.
3. Safety of contrast-enhanced MR-angiography employing gadobutrol 1.0 M as contrast material: experience in 436 patients / J.O. Balzer, C. Loewe, K. Davis et al. // *Eur. Radiol.*— 2003.— Vol. 13, 9.— P. 2067–2074.
4. 1-molar gad. as a contrast agent for computed tomography: Results from a comparative porcine study / M. Kalinowski, O. Kress, T. Wels et al. // *Invest. Radiol.*— 2003.— Vol. 38, 4.— P. 193–199.

5. *Schering A.G.*— Gadovist 1,0. Monograph.— 1st ed.— 2000.— 30 p.
6. Cerebral MR perfusion imaging: first clinical application of a 1 molar gadolinium chelate (Gadovist 1.0) in a double-blinded randomized dose finding study / T. Benner, P. Reimer, G. Erb et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.*— 2000.— Vol. 12.— P. 371–380.
7. The effect of injection rate on time-resolved contrast-enhanced peripheral MRA / T.J. Carroll, F.R. Korosec, J.S. Swan et al. // *Ibid.*— 2001.— Vol. 14.— P. 401–410.
8. Peripheral vascular surgery and magnetic resonance arteriography: a review / J.P. Eiberg, E. Lundorf, C. Thomsen, T.V. Schroeder // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*— 2001.— Vol. 22.— P. 396–402.
9. Using 1,0 M Gd-chelate (gadobutrol) for total-body three-dimensional MR angiography: Preliminary experience / M. Goyen, C.U. Herborn, F.M. Vogt et al. // *J. of Magn. Reson. Imaging.*— 2003.— Vol. 17, 5.— P. 565–571.
10. Gadobutrol-enhanced moving-table magnetic resonance angiography in patients with peripheral vascular disease: A prospective, multi-centre blinded comparison with digital subtraction angiography / A. Hentsch, M.A. Aschauer, J.O. Balzer et al. // *Eur. Radiol.*— 2003.— Vol. 13, 9.— P. 2103–2114.
11. Need for background suppression in contrast-enhanced peripheral magnetic resonance angiography / T. Leiner, T.T. de Weert, R.J. Nijenhuis et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.*— 2001.— Vol. 14.— P. 724–733.
12. Gadobutrol: an alternative contrast agent for digital subtraction dacryocystography / M. Priebe, A. Mohr, J. Brossmann et al. // *Eur. Radiol.*— 2002.— Vol. 12.— P. 2083–2086.
13. First clinical results in a study of contrast enhanced magnetic resonance angiography with the 1.0 molar gadobutrol in peripheral arterial occlusive disease — Comparison to intraarterial DSA / F.K. Schaefer, P.J. Schaefer, T. Jahnke et al. // *RoeFo-Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren.*— 2003.— Vol. 175, 4.— P. 556–564.
14. Using a highly concentrated Gadobutrol as an MR contrast agent in patients also requiring hemodialysis: safety and dialysability / B. Tombach, C. Bremer, P. Reimer et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 2002.— Vol. 178.— P. 105–109.

Поступила 14.11.2003

NEW CAPABILITIES OF NERVOUS DISEASES DIAGNOSIS USING GADOVIST 1.0

N.L. Shimanovsky

S u m m a r y

The data about the use of monomole gadolinium-containing contrast material Gadovist 1.0 at high dose magnetic resonance imaging are described. Its advantages vs 0.5-mole MRI contrast media in diagnosis of stroke, tumors, and demyelinating diseases of the brain for obtaining first passage images, revealing small injuries and other lesions of the brain and spinal cord are shown.