

## КОНТРАСТНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА БАЙЕР АГ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ИННОВАЦИИ

Александрова М. А.

Представлены сведения о контрастно-диагностических средствах компании Байер АГ, которые улучшают качество изображения структур и функций организма при проведении рентгеновской диагностики и магнитно-резонансной томографии. После короткой исторической информации о пионерских контрастных средствах Байер АГ описаны диагностическая эффективность и безопасность современных препаратов: Ультрависта, Гадовиста, Примовиста, а также инновационные разработки, связанные с созданием препарата Флорбетабена для молекулярной визуализации и диагностики болезни Альцгеймера.



Ключевые слова: Ультравист, Гадовист, Примовист, Флорбетабен.

## CONTRAST MEDIA OF BAYER AG: SAFETY AND INNOVATIONS

Alexandrova M. A.

It has been reviewed the data of contrast media produced by Bayer AG, which improve the quality of images of the body's structures and functions in X-ray diagnostics and magnetic resonance imaging. After a short historical information about pioneer products of Bayer AG, it has been described the diagnostic efficacy and safety of modern products: Ultravist, Gadovist, Primovist and innovation developments concerning more accurate diagnosis of Alzheimer's disease by Florbetaben as novel tracer for molecular visualization.

Key words: Ultravist, Gadovist, Primovist, Florbetaben.

Контрастные средства улучшают качество изображения структур и функций организма при проведении всех видов лучевой диагностики. Концерн Байер АГ является одним из основоположников разработки таких средств: первый йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат Уроселектан был выпущен компанией еще в 1931 году. Несколько десятилетий данный препарат оставался стандартом контрастного усиления при рентгеновских исследованиях почек, мочевого пузыря и кровеносных сосудов. С тех пор было создано огромное количество инновационных контрастных средств для всех рутинных рентгенологических и компьютерных томографических (КТ) исследований.

Сегодня для Российского здравоохранения Байер АГ предлагает хорошо известное и давно применяемое рентгеноконтрастное средство в России Урографин®, современный универсальный наиболее сбалансированный рент-

геноконтрастный неионногенный низкоосмолярный мономерный рентгеноконтрастный препарат Ультравист®, имеющий наилучшее сочетание безопасности и диагностической эффективности для всех видов рентгенодиагностики и рентгенохирургии. Сбалансированность концентрации йода, осмоляльности и вязкости у Ультрависта® обеспечивает универсальность, продемонстрированную при его использовании в сочетании, как с классическими, так и самыми последними технологиями. Например, Ультравист® позволяет получать очень хорошие результаты в сочетании с двухтрубчатой КТ и многосрезовой КТ [1]. Кроме того, низкая вязкость Ультрависта® относительно концентрации йода оказалась очень полезной при использовании тонких катетеров, которые все шире применяются при современных интервенционных процедурах, она дает дополнительное практическое преимущество при необходимости ручного введения.

Более чем за 25 лет Ультравист® был применен у более 150 миллионов пациентов в 75 странах мира. Многочисленные клинические данные подтвердили превосходный профиль безопасности Ультрависта®. Подтверждением высокой безопасности Ультрависта могут служить данные Mortele и соавт. [2], полученные в большой городской больнице в США с участием 29 508 пациентов, у которых проспективно регистрировали все нежелательные реакции, связанные по времени с введением йопромид (Ультравист®). Типы, выраженность нежелательных реакций, лечение и исходы записывались вместе с клинически значимой информацией о пациентах, включающей информацию о наличии у них факторов риска. Был проведен описательный анализ оцениваемых параметров, сравнение средних и вычислены пропорции с применением t-критерия Стьюдента и критериев хи-квадрат.

В ходе исследования было установлено, что в целом частота нежелательных реакций низкая. Всего побочные реакции встречались в 0,70 % случаев: из них слабых реакции было 0,64 %, умеренных реакций – 0,06 %, выраженных реакций – 0,01 % и тяжелых реакций – 0,01 %. Чаще всего встречались такие реакции, как крапивница (0,55 %), тошнота и сильная рвота (0,03 %). На основании этих данных авторы сделали обоснованный вывод о том, что «йопромид (Ультравист) имеет превосходный профиль безопасности и может быть использован при проведении внутривенной КТ в качестве универсального контрастного средства» [2]. Хорошо сбалансированные свойства Ультрависта® также проявились в результатах по его безопасности у больных группы риска. У пациентов с почечной патологией или со склонностью к аллергическим реакциям, переносимость Ультрависта® также была хорошей [3].

Компании Байер АГ принадлежит приоритет в создании контрастных средств не только для рентгеновской визуализации, но и для других, недавно открытых методов лучевой диагностики. В 1988 г был внедрен медицинскую практику первый в мире гадолинийсодержащий препарат Магневист – родоначальник нового класса лекарственных средств для магнитно-резонансной томографии. Магневист®, как самое изученное и наиболее часто применяемое в мире магнитно-резонансное контрастное средство, активно используется для проведения магнитно-резонансной диагностики с контрастным усилением при различных заболеваниях в клинической медицине [4]. Следующим шагом в области создания препаратов этого ряда стал Гадовист® 1,0 – первый и единственный одномолярный препарат для контрастного усиления в случаях, требующих особо высокой концентрации контрастного вещества, напри-

мер в случае диагностики сосудистой патологии и заболеваний центральной нервной системы [5]. Только для Гадовиста 1,0® утверждено показание магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением [6, 7]. Гадовист® 1,0 содержит гадобутрол в концентрации 1,0 моль/л, что соответствует двукратному повышению количества гадолия в единице объема по сравнению с другими современными внеклеточными гадолинийсодержащими контрастными средствами. Более того, Гадовист® 1,0 имеет самую высокую относительную T1-релаксирующую активность по сравнению с ними. Поэтому, благодаря уникальной комбинации высокой концентрации и высокой релаксирующей активности, Гадовист 1,0 в наибольшей степени укорачивает T1 в расчете на мл, позволяя получать изображения наилучшего качества [8 – 16]. Двойная концентрация Гадовиста 1,0 дает и еще одно практическое преимущество, выражающееся в возможности введения меньшего объема, особенно при необходимости введения высоких доз.

Одномолярная концентрация способствует развитию новых диагностических технологий, таких как быстрая динамическая магнитно-резонансная томография. Примером такого динамического исследования может служить визуализация перфузии головного мозга – важного метода диагностики ишемического инсульта, требующего проведения экстренных медицинских мероприятий [8]. С помощью Гадовиста® 1,0 можно в считанные минуты выяснить причину нарушения кровообращения, что критически важно для спасения больного с инсультом или инфарктом. Перфузионные исследования становятся важными также и при выявлении особенностей опухолей и диагностики деменции. Гадовист®, отличаясь высокой стабильностью, имеет наименьший риск вызывать острые и отсроченные побочные реакции, в том числе и у больных с хронической почечной недостаточностью [15].

В последние годы в России появилась возможность применения принципиально нового инновационного магнитно-резонансного контрастного средств компании Байер АГ – органотропного препарата для диагностики заболеваний печени и желчевыводящих путей Примовиста®. До появления Примовиста для выявления метастазов с маленькими размерами (< 1 см) приходилось использовать инвазивные методы: КТ-ангиографию, артериопортографию или внутриоперационное ультразвуковое исследование. Теперь у врачей появился экономически эффективный и относительно простой метод с минимальной инвазивностью для дооперационной диагностики у пациентов с заболеваниями печени, способный заменить более дорогостоящие и более травматичные для пациен-

та методы [17-20].

Этот метод стал реальностью благодаря уникальным фармакокинетическим свойствам препарата Примовист®. Суть которых заключается в том, что после его болюсной инъекции 50% от введенной дозы элиминируется через мочевыделительную систему, а 50% - посредством желчевыделительных путей. Благодаря интенсивному поглощению гепатоцитами, Примовист® усиливает сигнал здоровой паренхимы печени на T1-взвешенных изображениях через 10 – 20 мин после его инъекции, а опухоли остаются в виде темных образований. Обычно вторичные или средне/плохо дифференцированные первичные опухоли не имеют в своем составе гепатоцитов и поэтому визуализируются как образования с гипоинтенсивностью по отношению к контрастируемой «нормальной» паренхиме печени. Патологические очаги, содержащие полости, заполненные кровью, подвергаются контрастному усилению во время динамической фазы и также выглядят как частично яркие образования.

Еще одно преимущество контрастирования Примовистом® – это уменьшение числа диагностических процедур для пациента. Очень важно, что Примовист® позволяет оценить состояние сосудистой системы печени (при первичном пассаже), давая возможность ответить на несколько диагностических вопросов при проведении лишь одной процедуры, длящейся всего 5-20 мин. Это заметно уменьшает стоимость диагностики и потребность в медицинском персонале, увеличивая пропускную способность отделения. Болюс Примовиста может быть легко введен ручным способом, что также максимально способствует эффективности и скорости диагностики. Кроме указанных преимуществ Примовист® дает и фармакоэкономические выгоды, обусловленные исключением необходимости проведения биопсии и/или хирургического вмешательства, а также частотой установки более точного диагноза по сравнению с КТ или МРТ с использованием обычным внеклеточных контрастных средств [20]. Можно надеяться, что данный препарат, принесет пользу не только гепатологам, но и врачам других специальностей, в частности, кардиологам, так как при сердечно-сосудистой недостаточности нередко происходят изменения и в гепатобилиарной системе, выявление которых малоинвазивным и безопасным, но очень информативным методом контрастного усиления Примовистом несомненно будет полезным как для пациентов, так и для врачей.

С развитием новых методов лучевой диагностики, таких как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), появилась возможность создания принципиально новых контрастно-диагностических средств на основе короткожи-

вущих изотопов (например, 18-фтор), позволяющих на молекулярном уровне выявлять то или иное заболевание на самой ранней стадии. В этом аспекте большие перспективы открываются в ранней диагностики болезни Альцгеймера – медленно прогрессирующего, нейродегенеративного заболевания, которое приводит к фатальному исходу, с помощью нового радиофармацевтического препарата Флорбетабен, разработанного концерном Байер АГ [21]. Этот препарат предназначен для методики молекулярной визуализации, осуществляемой с помощью ПЭТ. В основе метода лежит связывание Флорбетабена с бета-амилоидом – природным белком, который образуется в головном мозгу и накопление которого считается предшественником болезни Альцгеймера. Целью ученых было довести до совершенства метод визуализации, основанный на обнаружении бета-амилоида, и внедрить его в практику наряду с новыми методами лечения, которые потенциально могут замедлить или приостановить прогрессирование заболевания до того, как разовьются необратимые поражения и возникнет деменция. Ранее выявление и лечение болезни Альцгеймера имеет ключевое значение; пока доступные методы диагностики, такие, как тест на выявление нарушений когнитивных функций, помогают обнаружить заболевание на поздних стадиях, когда пациент уже страдает от тех или иных когнитивных расстройств. Выявление бета-амилоида может помочь клиницистам в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера от других типов деменции. Болезнь Альцгеймера делает человека инвалидом, повреждая, и, в конце концов, полностью разрушая нейроны головного мозга, что в итоге приводит к полному нарушению работы критически важных центров головного мозга, которые контролируют память и мышление, а также двигательные навыки и регулируют функцию остальных жизненно важных органов. Новый радиофармацевтический препарат Флорбетабен обеспечивает непосредственную визуализацию бета-амилоида, играющего ключевую роль в патогенезе, или иными словами, в развитии этого заболевания. Контроль отложений и распространения бета-амилоида в головном мозге при помощи методики молекулярной визуализации может оказать помощь клиницистам в установлении факта прогрессирования болезни и позволит получить информацию о значении бета-амилоида на клеточном и молекулярном уровне. Следует отметить не только высокую диагностическую эффективность нового метода диагностики с помощью Флорбетабена, но и его высокую безопасность, так как для молекулярной визуализации патологических молекул достаточно всего несколько мкг диагностического препарата, что намного меньше (в миллионы

раз) по сравнению с десятками граммами рентгеноконтрастных средств. Поэтому применение флорбетабена практически никак не сказывается на физиологических функциях организма. Его создание свидетельствует о колоссальном прогрессе в области контрастно-диагностических средств, которого удалось достичь за столетний период учеными международного концерна Байер АГ.

Каждый препарат Байер АГ перед внедрением в клиническую практику подвергается всесторонним доклиническим и клиническим испытаниям, результаты которых становятся достоянием медицинской общественности.

При внедрении инновационных препаратов Байер АГ проводит клинические испытания во многих странах мира, включая и Россию. Это, например, касается применения магнитно-резонансного контрастного средства Гадовиста 1,0 при диагностике такого тяжелого заболевания как рассеянный склероз и контроля эффективности его лечения, а также при диагностике новообразований молочной железы. В последнем случае удалось приблизиться к 100 % чувствительности выявления опухолевого процесса на самой ранней стадии.

#### Список литературы

1. Wintersperger B., Nikolaou K. *Ultravist 370 Case Report: CT Angiography. Bayer Schering Pharma. 2007, EU 2007. 0898*
2. Mortelé K.J., Oliva M.R., Ondategui S., et al. *Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: Evaluation of safety in a large urban teaching hospital // AJR. 2005. Vol. 185. P.31-34.*
3. Kopp A.F., Mortele K.J., Cho YD., Palkowitsch P., Bettmann M.A., Claussen C.D. *Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients // Acta Radiol. 2008. Vol. 49. 902-911*
4. Felix R., Heshiki A., Hricak H. *Magnevist. Monograph 4th edd. Berlin. Blackwell Science. 2001. 242 p.*
5. *Gadovist 1.0. The power of Contrast. Monograph. Bayer Schering Pharma AG., Berlin, 2007. p.72.*
6. Schaefer F.K.W. et al. *A multicenter, site-independent, blinded study to compare the diagnostic accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography using 1.0 M gadobutrol (Gadovist™) to intraarterial digital subtraction angiography in body arteries // Eur. J. Radiol. 2007. Vol. 61. № 2. P. 315-323.*
7. Herborn C. *Peripheral contrast-enhanced 3D MRA with 1.0 M gadobutrol // Europ.Radiol. 2004. Vol. 14, suppl.5. M23-M25*
8. Chrysochou C., Power A., Shurrah A.E., Husain S., Moser S., Lay J. Salama A.D., Kalra PA. *Low risk for nephrogenic systemic fibrosis in nondialysis patients who have chronic kidney disease and are investigated with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. №3. P.484-489.*
9. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Арутюнов Н.В., Серков С.В., Фадеева Л.М., Родионов П.В. *Магнитно-резонансная томография с препаратом "Гадовист 1.0" в диагностике заболеваний головного и спинного мозга // МЕДИЦИНСКАЯ*

Специально для России компанией созданы и внедрены обучающие программы в области новых технологий лучевой диагностики с контрастным усилением: «Современные технологии лучевой диагностики с контрастным усилением (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография)» на базе Санкт-Петербургской академии постдипломного образования, Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института и Военно-медицинской академии, «Современная нейрорадиология с контрастным усилением» на базе НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и др. В процессе образовательной деятельности компании также находят отражение инновационные принципы – внедряются новые обучающие компьютерные технологии по интерактивному общению между преподавателем и аудиторией, повышающие эффективность усвоения новых знаний.

Представляя в России современные высококачественные контрастно-диагностические препараты, Байер АГ рассчитывает на продолжение взаимовыгодного сотрудничества, чтобы способствовать развитию медицины на благо здоровья людей.

*ВИЗУАЛИЗАЦИЯ № 2 2004. С. 122-129.*

10. Anzalone N. et al. *Detection of Cerebral Metastases on MRI: Intraindividual Comparison of Gadobutrol with Gadopentetate Dimeglumine // Acta Radiologica. 2009. Vol.50. № 8, P.933-940.*
11. Giesel F.L., Mehndiratta A., Risse F., et al. *Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla // Acta Radiol. 2009/ Vol. 50. № 5. P. 521-530.*
12. Елизарова С.В., Повереннова И.Е., Луценко С.К. *Применение 1,0 М контрастного средства (Гадовист 1,0) в обследовании больных с рассеянным склерозом на магнитно-резонансном томографе Signa 0,5 Тл // Медицинская визуализация. 2006. №1, С.140-144.*
13. Uysal E., Erturk S.M., Yildirim H., Seleker F., Basak M. *Sensitivity of immediate and delayed gadolinium-enhanced MRI after injection of 0.5 M and 1.0 M gadolinium chelates for detecting multiple sclerosis lesions // American Journal of Roentgenology. 2007. Vol. 188. № 3. P. 697-702*
14. Attenberger U.I., Runge V.M., Jackson C.B., et al. *Comparative evaluation of lesion enhancement using 1 M gadobutrol vs. 2 conventional gadolinium chelates, all at a dose of 0.1 mmol/kg, in a rat brain tumor model at 3 T // Invest Radiol. 2009. Vol. 44. № 5. P. 251-256.*
15. 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. Vol. 18. № 11. P. 2610-2619.*
16. Kim E.S., Chang J.H., Choi H.S., Kim J., Lee S.-K. *Diagnos-*

tic Yield of Double-Dose Gadobutrol in the Detection of Brain Metastasis: Intraindividual Comparison with Double-Dose Gadopentetate Dimeglumine // *American Journal of Neuroradiology*. 2010. № 31. P. 1055-1058.

**17.** Raman S.S., Leary C., Bluemke D.A. et al. Improved Characterization of Focal Liver Lesions With Liver-Specific Gadoxetic Acid Disodium Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Multi-center Phase 3 Clinical Trial // *J. Comput. Assist. Tomogr* 2010. Vol.34. P.163-172

**18.** Di Martino M., Marin D., Guerrisi A., et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Radiology*. 2010. Vol. 256. P. 806-816.

**19.** Hwang J., Kim S.H., Kim Y.S., et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010. Vol. 32. P. 629-638.

**20.** Zech C.J., Grazioli L., Jonas E. et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden // *Eur. Radiol*. 2009. Vol. 19. Suppl. 3. S. 753-763.

**21.** Villemagne V.L., Ong K., Mulligan R.S., et al. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias // *J. Nucl. Med*. 2011. Vol. 52. P.1210-1217.