

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы	10
Предисловие	11
Список сокращений и условных обозначений	13
Введение	15
ЧАСТЬ 1. Основные типы контрастно-диагностических средств	21
Глава 1. Химическая структура и классификация контрастно-диагностических средств	23
1.1. Рентгеноконтрастные средства	24
1.2. Магнитно-резонансные контрастные средства	37
1.3. Ультразвуковые контрастные средства	39
1.4. Радиофармацевтические средства	39
ЧАСТЬ 2. Рентгеноконтрастные средства	47
Глава 2. Применение рентгеноконтрастных средств для конвенциональной ангиографии и рентгенохирургии	49
2.1. Конвенциональная ангиография	50
2.2. Коронарография	51
2.3. Периферическая артериография	55
2.4. Церебральная ангиография	55
2.5. Венография (флебография)	56
Глава 3. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств при компьютерной томографии	67
3.1. Общие принципы компьютерной томографии	67
Заключение	138
Глава 4. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств в диагностике урологических заболеваний	140
Глава 5. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств при миелографии	147
Глава 6. Применение йодированных рентгеноконтрастных средств при лимфографии	150
Глава 7. Нежелательные реакции при применении йодированных рентгеноконтрастных средств	153
7.1. Механизм развития и классификация	153
7.2. Механизмы развития побочных реакций на рентгеноконтрастные средства	160
7.3. Антитиреоидное действие	207

7.4. Факторы риска развития побочных реакций	214
7.5. Профилактика и лечение побочных реакций	215
7.6. Первая помощь при развитии острых и отсроченных побочных реакций и осложнений	221
Заключение	229
Глава 8. Роль физико-химических свойств йодированных рентгеноконтрастных средств в их переносимости	230
8.1. Растворимость в воде	230
8.2. Вязкость	230
8.3. Осмоляльность и осмолярность	232
8.4. Липофильность	234
8.5. Электрический заряд	234
8.6. Связывание рентгеноконтрастных средств с белками	234
Глава 9. Роль контраст-индуцированной нефропатии (постконтрастного острого повреждения почек) в общей безопасности йодированных рентгеноконтрастных средств	236
9.1. Этиология и патогенез	236
9.2. Критерии диагностики контраст-индуцированной нефропатии — постконтрастного острого повреждения почек	244
9.3. Профилактика контраст-индуцированной нефропатии	265
Заключение	276
Глава 10. Отсроченные (замедленные) побочные реакции на йодированные рентгеноконтрастные средства	278
10.1. Этиология, патогенез и эпидемиология	278
10.2. Клинические проявления	280
10.3. Факторы риска	281
10.4. Механизмы развития отсроченных побочных реакций	284
Глава 11. Наиболее часто возникающие вопросы при использовании рентгеноконтрастных средств	285
ЧАСТЬ 3. Магнитно-резонансные контрастные средства	291
Глава 12. Принципы магнитно-резонансного контрастирования и магнитно-резонансные контрастные средства	293
12.1. Феномен ядерно-магнитного резонанса и устройство магнитно-резонансных томографов	293
12.2. Создание и внедрение в клиническую практику магнитно-резонансных контрастных средств	301
12.3. Классификация современных магнитно-резонансных контрастных средств	311
12.4. Фармакокинетика внеклеточных магнитно-резонансных контрастных средств	314

12.5. Клиническое применение внеклеточных магнитно-резонансных контрастных средств	315
Заключение	324

Глава 13. Применение магнитно-резонансных контрастных средств для контрастирования центральной нервной системы ... 325

13.1. Особенности проведения исследований	325
13.2. Визуализация магнитно-резонансной перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением.	340
13.3. Динамическое контрастное усиление.	341
13.4. Магнитно-резонансные параметры, определяемые при динамических магнитно-резонансных исследованиях	343
13.5. Выбор контрастного средства	344
13.6. Стабильность хелата	345
13.7. Контрастное усиление	346
13.8. Рекомендации по дозировке магнитно-резонансных контрастных средств.	347
13.9. Устройство для инъекции	349
13.10. Применение магнитно-резонансной визуализации с контрастным усилением при опухолевых повреждениях центральной нервной системы.	349
13.11. Роль контрастирования для контроля биопсии.	353
13.12. Протокол визуализации при опухоли головного мозга	353
13.13. Применение методов динамического контрастирования у пациентов с инсультом	354
13.14. Протокол магнитно-резонансной визуализации при инсульте ...	357
Заключение	359

Глава 14. Применение магнитно-резонансных контрастных средств для диагностики рассеянного склероза. 360

Глава 15. Фармакоэкономический анализ применения одномолярного гадолинийсодержащего магнитно-резонансного контрастного препарата по сравнению с полумолярными препаратами для диагностики заболеваний центральной нервной системы. 369

15.1. Анализ количества предотвращенных осложнений	372
15.2. Анализ количества обострений рассеянного склероза при магнитно-резонансной томографической диагностике рассеянного склероза с помощью различных магнитно-резонансных контрастных средств.	374
15.3. Результаты фармакоэкономического анализа	377
Заключение	378

Глава 16. Преимущества одномолярного гадолинийсодержащего магнитно-резонансного контрастного средства в сравнении с полумолярными препаратами при диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы	379
16.1. Визуализация анатомии сосудистого русла	379
16.2. Визуализация перфузии органов	388
16.3. Визуализация миокарда	392
Глава 17. Применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением при заболеваниях почек	395
17.1. Особенности метода	395
17.2. Диагностика морфологических изменений в почках	397
17.3. Диагностика функциональных нарушений почек	401
17.4. Комбинированные магнитно-резонансные технологии в диагностике заболеваний мочевыделительной системы	411
Заключение	412
Глава 18. Повышение эффективности диагностики суставных повреждений с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением.	413
18.1. Прямая магнитно-резонансная артрография	414
18.2. Непрямая магнитно-резонансная артрография	415
Заключение	425
Глава 19. Применение магнитно-резонансных контрастных средств для диагностики заболеваний молочной железы	426
19.1. Особенности метода	426
19.2. Протокол магнитно-резонансной томографии молочных желез с контрастным усилением	438
19.3. Магнитно-резонансная томография при отдельных заболеваниях молочных желез	443
19.4. Методика магнитно-резонансной маммографии	447
19.5. Специфичность и чувствительность магнитно-резонансной томографии молочных желез с контрастным усилением	457
Заключение	460
Глава 20. Применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в гинекологии (на примере диагностики эндометриоза и рака шейки матки)	462
Глава 21. Применение магнитно-резонансных контрастных средств при магнитно-резонансной диагностике рака предстательной железы.	476
Глава 22. Применение магнитно-резонансных контрастных средств в детской практике	495

22.1. Практические вопросы детской магнитно-резонансной томографии	503
22.2. Примеры клинического применения магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в детской практике	506
22.3. Факторы, влияющие на выбор контрастного средства	506
22.4. Практические рекомендации по использованию магнитно-резонансных контрастных средств в детской практике	511
Глава 23. Безопасность применения гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств	512
Глава 24. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств?	516
24.1. Острые побочные реакции при использовании гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств ...	517
24.2. Очень поздние побочные реакции при использовании гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств ...	521
24.3. Роль физико-химических свойств гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств в депонировании гадолиния в организме	521
24.4. Псевдогипокальциемия при использовании линейных неионных гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств ...	525
24.5. Роль стабильности гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств в развитии нефрогенного системного фиброза	526
24.6. Роль нестабильности линейных хелатов гадолиния в его депонировании в головном мозге	527
24.7. Возможное клиническое значение депонирования гадолиния в организме	531
24.8. Вопросы регулирования обращения гадолинийсодержащих контрастных средств	532
24.9. Безопасный интервал между повторными введениями гадолиниевых контрастных средств	533
Заключение	533
ЧАСТЬ 4. Ультразвуковые контрастные средства и радиофармацевтические средства	535
Глава 25. Принцип действия и классификация ультразвуковых контрастных средств	537
25.1. Ультразвуковые контрастные средства для клинического применения	539
25.2. Экспериментальные ультразвуковые контрастные средства	549
Заключение	552

Глава 26. Радиофармацевтические средства	554
26.1. Радиофармацевтические средства для гаммасцинтиграфии, сканирования и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии	557
26.2. Радиофармацевтические средства для позитронной эмиссионной томографии	566
ЧАСТЬ 5. Гепатоспецифические магнитно-резонансные контрастные средства	573
Глава 27. Введение	575
Глава 28. Фармакокинетика гепатотропных магнитно-резонансных контрастных средств	577
Глава 29. Механизм контрастирующего эффекта гепатотропных магнитно-резонансных контрастных средств	580
Глава 30. Улучшение выявляемости патологических очагов в печени при использовании гадоксетовой кислоты (Примовиста®)	586
30.1. Уточнение особенностей выявленных образований при использовании гадоксетовой кислоты (Примовиста®)	588
30.2. Оценка пространственного взаимоотношения патологического очага с сосудистой системой печени при использовании гадоксетовой кислоты (Примовиста®)	591
Глава 31. Использование гадоксетовой кислоты (Примовиста®): повышение достоверности диагноза и дополнительные возможности	592
31.1. Повышение достоверности диагноза при использовании гадоксетовой кислоты (Примовиста®)	592
31.2. Дополнительные возможности использования гадоксетовой кислоты (Примовиста®) для оценки функции печени	596
Глава 32. Выявление постоперационных осложнений с помощью гадоксетовой кислоты (Примовиста®)	598
Глава 33. Улучшение протокола полного обследования печени с помощью гадоксетовой кислоты	599
Глава 34. Профиль безопасности гадоксетовой кислоты (Примовиста®)	618
Глава 35. Сравнение диагностической эффективности гадоксетовой кислоты (Примовиста®) и гадобената димерглюмина[®] [гадобеновой кислоты (Мультихэнса®)]	621

Глава 36. Фармакоэкономическое исследование применения гадоксетовой кислоты в сравнении с другими контрастными средствами для лучевой диагностики очаговых поражений печени	623
36.1. Стоимость магнитно-резонансной томографии и трехфазной мультиспиральной компьютерной томографии очаговых заболеваний печени	624
36.2. Методика анализа затрат на химиотерапию	625
36.3. Методика фармакоэкономического анализа	625
36.4. Результаты анализа эффективности	626
36.5. Результаты анализа затрат	627
36.6. Результаты анализа затрат на томографическую диагностику (МРТ и МСКТ)	627
36.7. Результаты анализа затрат на химиотерапию	632
36.8. Результаты анализа затрат	632
36.9. Результаты анализа «затраты–эффективность»	633
36.10. Анализ чувствительности	634
Глава 37. Заключение	636
Список рекомендуемой литературы	638
Глоссарий	656
Предметный указатель	663

Глава 1

Химическая структура и классификация контрастно-диагностических средств

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

По характеру получаемой с их помощью информации современные диагностические средства можно разделить на препараты для функциональной диагностики и препараты, позволяющие получать изображение (контрастировать) органов или патологических очагов в них и таким образом отображать морфологические особенности внутренних органов, в том числе на молекулярном уровне (молекулярная визуализация).

В зависимости от типа индикации и строения субстанций существующие диагностические средства можно классифицировать следующим образом (табл. 1.1). Такая классификация позволяет продемонстрировать общность всех типов диагностических средств и четко разделить их на отдельные группы, совпадающие со специализацией аппаратуры и профессиональной подготовкой медицинского персонала.

Таблица 1.1. Классификация контрастно-диагностических средств по типу индикации и классам химических соединений, к которым принадлежат действующие субстанции

Тип индикации (класс препаратов)	Отличительные признаки	
	Характерный атом	Класс соединений
Поглощение рентгеновского излучения (рентгеноконтрастные средства)	Тяжелый атом — йод, барий, редкоземельные металлы	Органические йодсодержащие соединения, неорганические соединения бария, хелаты редкоземельных металлов
Изменение магнитных параметров ядер элементов, входящих в состав тканей организма (магнитно-резонансные контрастные средства)	Парамагнитные атомы (Gd, Mn, Fe), изменяющие магнитные параметры ядер водорода	Комплексные соединения гадолиния, марганца, суперпарамагнитные частицы оксида железа

Тип индикации (класс препаратов)	Отличительные признаки	
	Характерный атом	Класс соединений
Изменение отражательной способности тканей по отношению к ультразвуку (ультразвуковые контрастные средства)	Микropузырьки воздуха	Галактоза и другие частицы, способствующие образованию микропузырьков газа
Испускание γ -квантов (радиофармацевтические средства)	Радионуклид- γ -излучатель	Органические соединения, биополимеры, комплексные соединения с радиоактивным изотопом металла
Поглощение и испускание видимого света (лазерная томография, флюоресцентные контрастные средства)	Молекула, способная поглощать и испускать электромагнитное излучение в видимой области спектра	Органические полициклические соединения, используемые в очень низких микромолярных концентрациях (на стадии разработки)

1.1. РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

В качестве активной субстанции РКС используют различные химические вещества, которые при введении в организм улучшают изображение исследуемого объекта, в той или иной степени уменьшая поглощение рентгеновских лучей и создавая контрастность рентгеновского изображения. Наряду с «тяжелыми» контрастными средствами (КС) (бария сульфат, препараты йода), благодаря которым поглощение рентгеновских лучей увеличивается, применяются «легкие» рентгеноконтрастные средства (воздух, кислород и др.), в зонах их присутствия рентгеновское изображение противоположно тому, что мы наблюдаем при наличии бария сульфата или йодистых РКС. Часто РКС позволяют визуализировать структуры, которые ранее не выявлялись.

В 1967 г. П.В. Сергеев предложил классификацию РКС, в которой предусмотрено выделение двух групп препаратов: пропускающих рентгеновские лучи (рентгенонегативные) и задерживающих их (рентгенопозитивные). К первой группе были отнесены двуокись углерода, азот, кислород и другие газы. Ко второй группе — вещества как содержащие, так и не содержащие йод. Ряд препаратов, представленных в этой классификации, имеют исторический интерес (например, Торотраст, Сергозин, Кардиотраст и др.).

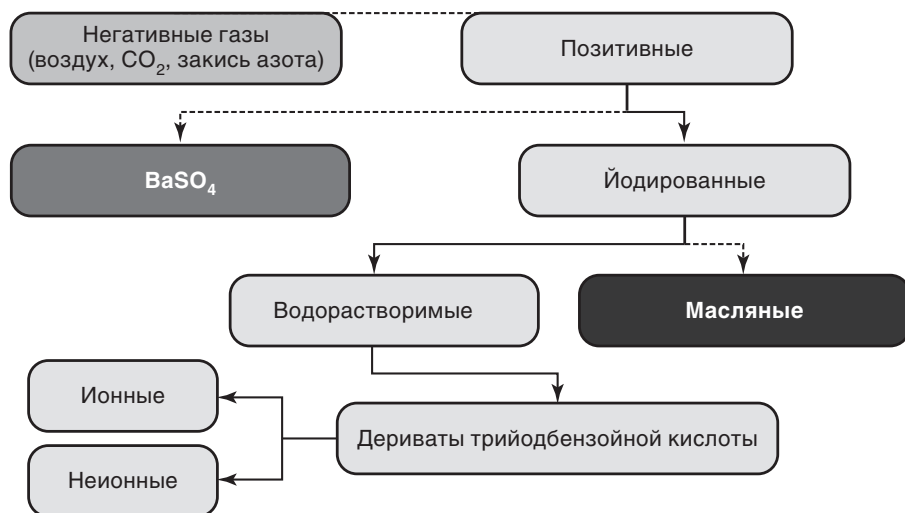


Рис. 1.1. Классификация рентгеноконтрастных средств

В последние десятилетия в качестве РКС используют новые неионные препараты (например, йопромид), что требует внесения определенных уточнений и видоизменений в классификацию РКС (рис. 1.1).

Классификация рентгеноконтрастных средств

За всю историю развития РКС в качестве контрастных атомов были изучены многие химические элементы, в частности висмут, барий, тантал, стронций, йод, бром, фтор и др. Из них наиболее оптимальными оказались соединения йода и бария. Начиная с 1950-х гг. органические йодсодержащие РКС все шире используют для ангио-, уро-, холецисто-, лимфографии и других разновидностей этих контрастных рентгенодиагностических методов.

После появления в 1950-х гг. трийодированных производных бензойной кислоты эти органические соединения стали основой многих РКС, которые доминируют в лучевой диагностике. В последние годы проводятся исследования, направленные на поиск новых рентгеноконтрастных веществ на основе редкоземельных металлов, но пока йодсодержащие вещества остаются основными по следующим причинам.

- Йод — единственный химический элемент, обладающий важными для контрастно-диагностического средства свойствами (он хорошо поглощает рентгеновские лучи, прочно связывается с ароматическими структурами, образует стабильные соединения, практически не метаболизирующиеся в живых организмах и не вызывающие значительных токсических реакций при введении в диагностических дозах).

- В ароматических структурах на основе трийодбензоата содержание йода достигает 84%, что обеспечивает высокую контрастность диагностических средств.
- Положения 1', 3', 5' бензольного кольца доступны для химической модификации, что позволяет создавать диагностические средства с оптимальными биологическими свойствами, хорошей переносимостью и органотропностью.

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

К циклическим йодсодержащим РКС относятся одно-, дву- и трийодзамещенные препараты. Из однойодзамещенных веществ в недавнем прошлом применяли этиловый эфир 10-(п-йод-фенил)-ундекановой кислоты (отечественный препарат Этиотраст, зарубежный — Миодил) для миелографии и лимфографии.

Двузамещенные циклические РКС также уже изъяты из фармакопейных реестров многих стран, в том числе и из Государственной фармакопеи Российской Федерации. Последним препаратом в этом ряду был пропилийондон, применявшийся для бронхографии.

В настоящее время основную часть всех РКС, которые применяются для целей искусственного контрастирования с внутрисосудистым введением, составляет трийодзамещенное ароматическое кольцо (рис. 1.2). Йод, поглощая рентгеновские лучи, определяет контрастные свойства препаратов. Вся остальная часть молекулы выполняет функцию носителя йода, определяя стабильность, токсичность, растворимость и фармакокинетику (органоспецифичность) РКС. Высокая стабильность РКС как при хранении, так и после введения их в организм обеспечивается прочностью присоединения атомов йода к ароматическим ядрам, водорастворимость — гидрофильными полярными группировками (для ионных РКС — гидроксильными группами). К гидрофильным группам, способным активно взаимодействовать с водой, можно отнести полярные структуры (частично заряженные) — амидные, кислотные, гидроксильные и др. Увеличение числа атомов йода в одной молекуле РКС путем димеризации позволяет снизить осмолярность соединения, но увеличивает его вязкость и способность вызывать отсроченные побочные реакции.

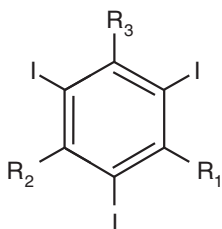


Рис. 1.2. Структурная формула большинства современных рентгеноконтрастных средств: R — боковые углеводородные цепочки, во многом определяющие растворимость, органотропность и токсичность; I — атомы йода, обуславливающие рентгеноконтрастность

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

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

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

Таким образом, современные органические йодсодержащие РКС — ионные (соли натрия и магния) или неионные (растворимость которых обеспечивается включенными в структуру гидроксильными группами) вещества, синтезированные на основе триодзамещенной бензойной кислоты. Все они достаточно гомологичны с точки зрения химии соединения, различия между ними заключаются в разной химической структуре (в частности, в разном соотношении гидрофильных и гидрофобных групп) боковых цепей в 1]-, 3]- и 5]- положениях триодзамещенной бензойной кислоты.

Значительного повышения безопасности РКС удалось добиться в результате создания неионных препаратов (рис. 1.3). Обширные клинические испытания, проведенные в разных странах, неопровержимо доказали превосходство неионных контрастных средств перед ионными по переносимости, что выражается прежде всего в уменьшении болевых ощущений у пациентов. Для неионных контрастных препаратов характерна низкая осмолярность (отсутствие нагрузки ионами), позволяющая уменьшить выраженность болевых ощущений при их введении и минимизировать повреждения

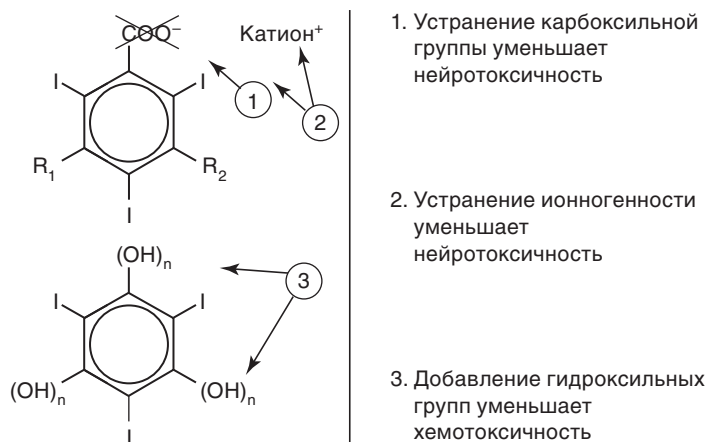


Рис. 1.3. Трансформация ионного мономера в неионный мономер