

Исследование динамики распределения в организме и визуализационных свойств МР-контрастного препарата Омнискан

К. Н. Сорокина¹, Т. Г. Толстикова², А. Ю. Летагин¹

¹ Международный томографический центр СО РАН;

² Новосибирский институт органической химии СО РАН

В работе впервые исследованы визуализационные свойства препарата омнискан, предназначенного для усиления МР-контраста на T1-взвешенных изображениях магнитно-резонансной томографии. Получены количественные данные динамики изменения сигнала от различных органов экспериментальных животных, которым внутривенно вводился препарат. Проведённое сравнение полученных данных с фармакокинетическими данными препарата, указанных фирмой-производителем, показало адекватность полученных результатов. В ходе данной работы выявлено контрастирование области жёлчного пузыря на T1-ВИ после введения исследуемого препарата, не указываемое производителем. Работа позволит оптимизировать визуализацию отдельных органов посредством МРТ после введения омнискана, а сам препарат использовать как препарат сравнения при разработке новых МР-контрастных средств.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, контрастные агенты, омнискан.

Диагностика с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) зачастую осложнена низкой контрастностью изображений, поскольку не все области в организме обладают достаточным уровнем контрастности. Такими областями являются плохо перфузируемые области хрящей, суставов, костей, очаги некроза и отека тканей и т. д. [1]. Для увеличения контрастности на одном из типов изображения используются специальные препараты, увеличивающие (или уменьшающие) контраст на T1- или T2-взвешенных изображениях (T1-ВИ, T2-ВИ) [2]. Одним из наиболее часто используемых препаратов для медицинской диагностики является МР-контрастный препарат омнискан (omniscan). Препарат предназначен для инъекций в дозе 0,1 ммоль/кг и представляет собой раствор комплекса Gd³⁺ с диэтилен-триаминпентаацетатабисэтиленамидом (Gd-DTPA-BMA) [3]. Поскольку основным

область на T1-ВИ, важным является определение уровня сигнала, наблюдающегося в органах в различные промежутки времени после внутривенного введения препарата. Так как механизм контрастирования в МРТ является сложным, не всегда удаётся точно учесть все параметры, влияющий на уровень сигнала от области проникновения вещества в живом организме. Поэтому для оценки эффективности препарата, как МР-контрастного агента, является важным исследование его визуализационных свойств *in vivo*, для чего в данной работе был использован денситометрический анализ T1-ВИ экспериментальных животных после введения омнискана. С целью верификации метода анализа исследована динамика сигнала вплоть до 2 часов после внутривенного введения исследуемого препарата и произведено сравнение с данными о препарате фирмы-производителя.

Цель работы: исследовать визуализационные свойства препарата омнискан на экспериментальных животных и сравнить их с данными о препарате фирмы-

© Сорокина К. Н., Толстикова Т. Г.,

Летагин А. Ю., 2005.

Статья поступила 09.11.2005 г.

назначением препарата является увеличение уровня сигнала в патологических

производителя для дальнейшего использования средства в качестве препарата сравнения. Данный подход в дальнейшем позволит оценивать уровень и динамику сигнала от органов при испытании новых контрастных препаратов.

Материал и методы

В ходе эксперимента животные (мышь) были разделены на 9 групп (в т. ч. контрольная) по 4 животных в каждой. Препарат омнискан (Amersham Health, США, регистрационное удостоверение МЗ РФ: П-8-242 № 008555) вводился в дозе 0,1 ммоль/кг веса. Мыши забивались через 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 и 180 мин после внутривенного введения препарата (1—8 группы). В контрольной группе вводился аналогичный объём физиологического раствора. Далее животных забивали церебральной дислокацией и помещали в головную катушку и проводили МРТ в стандартных последовательностях GEFI-3D-7ms (T1-ВИ), Turbo-RARE-3D (T2-ВИ) и MYUR (визуализация малоперфузируемых участков) с толщиной среза 1 мм. После этого проводился денситометрический анализ полученных T1-ВИ с помощью программного пакета ImagePro 4.0, в котором измерялся уровень сигнала от визуализируемых органов.

Результаты исследования и обсуждение

Омнискан предназначен для визуализации патологических процессов в ЦНС (повреждение гематоэнцефалического барьера, внутричерепные и спинномозговые образования), а также других повреждений организма, сопровождающимися патологией микрососудистого русла (торакального, тазового и ретроперитонеальных отделов). В основном вещество экскретируется через почки; значительной гепатобилиарной экскреции не наблюдается [3]. Фармакокинетика омнискан описывается двухкамерной моде-

лю с двумя пиками в крови: $3,7 \pm 2,7$ мин и $77,8 \pm 16,0$ мин соответственно. Элиминация препарата из организма на 95 % происходит в течение 24 часов. Препарат не подвергается биотрансформации в организме и в норме не проникает через гематоэнцефалический барьер.

В ходе исследования был измерен уровень сигнала от сердца, печени, жёлчного пузыря, почек, мочевого пузыря (мочи) и головного мозга. Уровень сигнала от сердца позволяет приблизительно оценивать сигнал в крови, поскольку кровь внутри камер и в стенке сердца содержит часть препарата, находящегося в системном кровотоке. Сигнал от легких, кровеносная система которых входит в малый круг кровообращения, дополнительно позволяет проследить динамику наличия препарата в системном кровотоке. Печень, жёлчный пузырь, почки и мочевой пузырь являются системой органов детоксикации и выведения веществ из организма [4]. Головной мозг и мышцы отделены от общего кровотока гематоэнцефалическим и гемато-эндотелиальным барьерами соответственно. Доступ веществ в них затруднён, поэтому уровень сигнала являлся показателем способности прохождения препарата через сосудистые стенки [5].

Нами представлены T1-ВИ и T2-ВИ контрольного животного и животного через 10 мин после внутривенного введения омнискана (рис. 1). В данный период времени наблюдается максимум сигнала в крови, и соответственно, максимальные визуализационные свойства. Стрелками указаны области с максимальным контрастом тканей. Визуально увеличивается контраст тканей в области легких, жёлчного пузыря и мочевого пузыря. К сожалению, малый размер контрастируемой области легких не позволя-

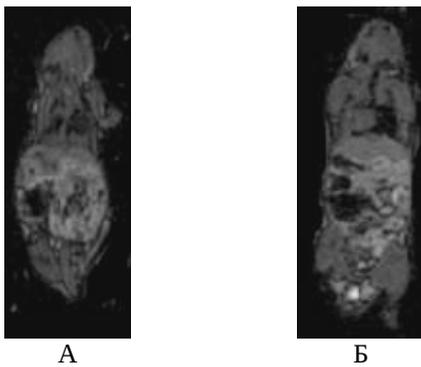


Рис. 1. T1-ВИ МРТ-изображения мышей до и через 10 минут после введения омнискана.
А — до введения препарата;
Б — через 10 минут после введения препарата.

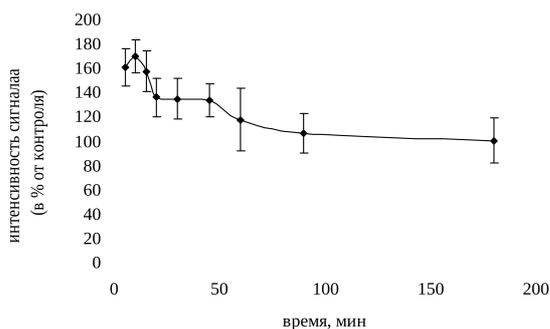


Рис. 2. Динамика сигнала на T1-ВИ от сердца животных после введения омнискана.

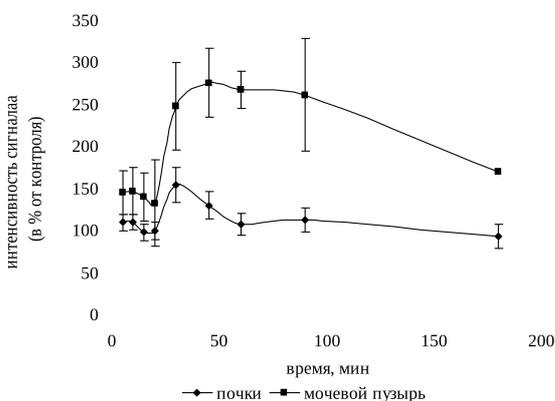


Рис. 4. Динамика сигнала на T1-ВИ от почек и мочевого пузыря животных после введения омнискана.

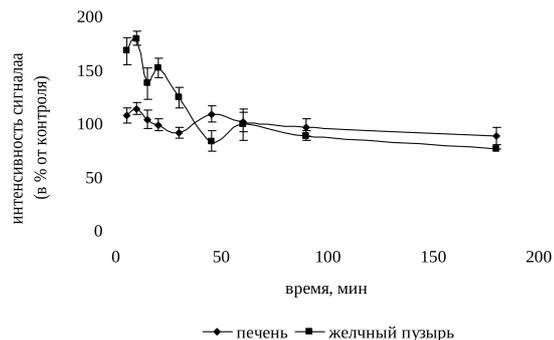


Рис. 3. Динамика сигнала на T1-ВИ от печени и жёлчного пузыря животных после введения омнискана.

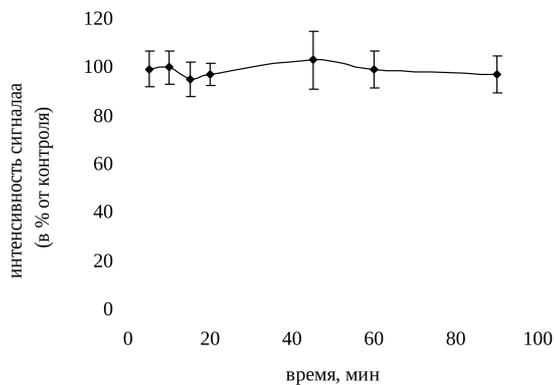


Рис. 5. Динамика сигнала T1-ВИ от головного мозга животных после введения омнискана.

ет получить количественные значения уровня сигнала от этой ткани.

На рис. 2 приведена динамика сигнала от сердца после внутривенного введения омнискана в рекомендованной дозе. В качестве контроля использована интенсивность от аналогичного участка органа у контрольного животного, которому внутривенно вводился аналогичный объём физиологического раствора. Для сердца в динамике сигнала существует два пика: на 10-й и 30-й минутах после введения.

Максимальное значение сигнала в $168 \pm 15\%$ достигается на 10 мин. Также имеется период между 20-й и 45-й минутами после введения, когда сигнал от сердца на T1-ВИ поддерживается на постоянном уровне, после чего равномерно убывает, достигая близкого к базальному уровню значения интенсивности сигнала к 90-й мин. Таким образом, динамика препарата подчиняется двухкамерной модели, как и было показано в клинических испытаниях. Различия во времени

пиков в сравнении с фармакопейными данными [3] могут быть обусловлены различием в кровеносных системах человека и мыши.

Сигнал от печени практически не меняется, хотя отмечается два небольших максимума: 10-я мин (112 ± 6 %) и 45-я мин (107 ± 6 %) (рис. 3). Значения сигнала меньше 100 % связаны с тем, что ткани печени, по-видимому, не накапливают (или слабо накапливают) препарат, в таком случае сигнал от ткани органа подавляет сигнал от препарата. Неожиданно высокий сигнал отмечен на T1-ВИ от жёлчного пузыря, что не соответствует заявленным фармакокинетическим свойствам препарата. Максимальное значение сигнала 178 ± 8 % отмечается на 10-й мин после введения. Второй максимум 104 ± 8 % отмечен на 60-й мин исследования. Следует отметить, что динамики сигнала от печени и жёлчного пузыря схожи, и различаются лишь во времени появления максимумов, что указывает на определённую динамику гепатобилиарной экскреции. Разница в уровнях сигнала между печенью и жёлчным пузырем на 45-й мин после внутривенного введения препарата, по нашему мнению, указывает на возможность частичной обратной реабсорбции препарата.

Исследование динамики сигнала на T1-ВИ от почек и мочевого пузыря (рис. 4) указывает на то, что препарат начинает сразу выводиться из организма, а пик выведения отмечается на 20-й мин после введения. Интересно, что до 20-й минуты наблюдается пик интенсивности сигнала от жёлчного пузыря, который затем исчезает, а начиная с 20-й минуты отмечается интенсивный рост сигнала

от почек и мочевого пузыря. На 45-й минуте значение интенсивности сигнала выходит на плато, что связано с накоплением препарата в мочевом пузыре до его опорожнения.

Судя по динамике сигнала от головного мозга, в органе не наблюдается статистически значимого накопления препарата (рис. 5).

Выводы

1. С помощью денситометрического анализа T1-ВИ в основном подтверждена фармакокинетика Gd-содержащего препарата омнискан, который может быть использован в качестве препарата сравнения при испытании новых МР-контрастных средств. В то же время выявлено наличие гепатобилиарной экскреции препарата, что не указано в заявленных фармакокинетических свойствах препарата.

2. Оптимальными сроками для визуализации сердца являются первые 10 мин после введения препарата омнискан, для печени и жёлчного пузыря — 20 минут. Мочевой пузырь максимально контрастируется через 30 минут после внутривенного введения омнискана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ринк П. А. Магнитный резонанс в медицине. М., 2003.
2. Lauterbur P. C., Mendoca-Dias M. H., Rudin A. M. Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnet ions // *Frontiers of Biological Energetics*. 1978. Vol. 1. P. 752—759.
3. Omnican gadodiamide injection // Amersham Health, ONC-2M-OSLO.
4. Smith M. C., Marks A. D., Lieberman M. A. Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Williams and Wilkins, 2004.
5. Кукес В. Клиническая фармакология. М., 2005.

Sorokina K. N., Tolstikova T. G., Letyagin A. Yu.

Analysis of distribution in organism and visualization properties of MR-contrast agent omniscan

In this essay the visualization properties of contrast agent omniscan are studied for the first time. This agent is aimed to intensify contrast on T1-weighted images (T1-WI) in magnetic resonance imaging (MRI). In the course of study the quantitative data of signal changing in various organs of experimental animals, intravenously administrated with contrast agent, was observed. Comparison of obtained data with pharmacokinetic data of manufacturer showed correspondence of derived results. According to our study omniscan re-

vealed contrast of gall-bladder area on T1-WI after administration with omniscan that was not indicated by manufacturer. This examination allows one to optimize process of visualization of various organs in MRI after intravenous administration with contrast agent omniscan, and thus to use this contrast agent as a reference in analysis of contrast properties of new contrast agents.

Keywords: magnetic resonance imaging, contrast agents, omniscan.