

# Клинико-экономический анализ применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов гадобутрол и гадотеридол для проведения магнитно-резонансной томографии

Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

**Аннотация.** Контрастные лекарственные средства на основе гадолиния представляют собой парамагнитные вещества, позволяющие при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) улучшить контрастность изображения. Есть данные, указывающие на существенное накопление в тканях гадолиния при использовании линейных парамагнитных контрастных препаратов. Данный эффект выражен в меньшей степени у парамагнитных гадолиниевых соединений с макроциклической структурой, что делает актуальным их более широкое применение. *Цель.* Сравнительная оценка клинико-экономических последствий применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов гадотеридол и гадобутрол для проведения МРТ-диагностики. *Методология.* Построена модель «дерево решений» с горизонтом моделирования равным 1 год. Модель учитывала особенности назначения препаратов сравнения, анализу подлежали только прямые медицинские затраты. В качестве критерия эффективности было выбрано число выявленных образований. Ввиду отсутствия данных, которые указывали бы на наличие различий между сравниваемыми препаратами в плане эффективности или безопасности, был использован анализ «минимизации затрат» (СМА). Далее проведён анализ влияния на бюджет (АВБ), расчёт проводился на число пациентов в РФ, которым выполнено МРТ-исследование головного мозга с контрастированием. Для оценки устойчивости полученных результатов проведён анализ чувствительности. *Результат.* Препарат гадотеридол показал превосходство как в рамках СМА (величина экономии составила 21,51 %), так и в рамках АВБ (выявлено снижение бюджетного бремени на 10,31 %, что в абсолютном выражении означает экономию 15 735 332 руб. бюджетных средств). Анализы чувствительности подтвердили устойчивость модели. *Заключение.* Клинико-экономический анализ эффективности применения гадотеридола в сравнении с гадобутролом показал, что расширение практики применения препарата гадотеридол в условиях российского здравоохранения является экономически целесообразным.

**Ключевые слова:** гадотеридол; гадобутрол; магнитно-резонансная томография; томография; клинико-экономический анализ; анализ минимизации затрат; анализ влияния на бюджет

## Для цитирования:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов гадобутрол и гадотеридол для проведения магнитно-резонансной томографии // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — № 3. — С.23—31. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10080.

## Clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based compounds for use in magnetic resonance imaging diagnostics

Cheberda AE, Belousov DU

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

**Abstract.** Gadolinium-based contrast compounds are paramagnetic chemicals that allow enhancing contrast during magnetic resonance imaging (MRI) tomographic investigation. It's known that linear gadolinium-based paramagnetic compounds cause permanent accumulation of gadolinium in tissues. This effect is less pronounced in macrocyclic gadolinium-based compounds, which makes them increasingly relevant. *Aim.* Evaluate clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based contrast gadoteridol compared with gadobutrol for MRI diagnostics. *Methodology.* Decision tree model with one-year time horizon was constructed. Model accounted for specific parameters of administration of each of compared contrasts. Only direct medical costs evaluated. The number of detected anomalies selected as effectiveness criterion. We used cost minimization analysis (CMA) because there were no differences in effectiveness. Then we performed the budget impact analysis (BIA), accounting to number of patients receiving MRI of brain in the Russian Federation. Relevant sensitivity analyses carried out. *Result.* Gadoteridol was superior both in CMA (cost reduction reached 21.51 %) and BIA (budget burden reduced by 10.31 % which amounts to 15 735 332 rubles). Sensitivity analysis confirms the model robustness. *Conclusion.* Clinical and economic analysis of gadoteridol compared with gadobutrol demonstrated that expansion of gadoteridol use in Russian healthcare is economically feasible.

**Keywords:** gadoteridol; gadobutrol; tomography; pharmacoeconomics; cost minimization analysis; budget impact analysis

## For citation:

Cheberda AE, Belousov DU. Clinical and economic analysis of macrocyclic gadolinium-based compounds for use in magnetic resonance imaging diagnostics. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;3:23—31. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10080.

## Введение

Контрастные лекарственные средства на основе гадолиния представляют собой парамагнитные вещества, позволяющие при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) улучшить контрастность изображения и облегчить выявление аномалий и повреждений в различных органах и тканях, включая ЦНС [1]. МРТ-диагностика имеет широкий спектр показаний [1, 2]. Доля контрастных исследований не превышает 11 % [3]. Применение данных препаратов критически важно для успешной диагностики заболеваний многих систем органов, в особенности заболеваний головного мозга, онкологических заболеваний, выявления отдалённых метастазов [2, 4]. Контрастные препараты на основе гадолиния подразделяются на линейные и макроциклические [1, 2, 4]. Оба типа препаратов успешно применяются для МРТ-диагностики, однако современные исследования установили, что линейные препараты обладают большей способностью высвобождать гадолиний, что приводит к его постепенному долгосрочному накоплению в органах и тканях [5–9]. Хотя на данный момент отсутствуют основания уверенно утверждать наличие патологического эффекта в результате накопления гадолиния [10], невозможно полностью исключить вероятность отсроченных осложнений (при этом обращает на себя внимание тот факт, что долгосрочное накопление гадолиния изменяет МРТ-картину при последующих исследованиях, которые в дальнейшем могут понадобиться пациенту [8]). Комитет по лекарственным средствам для использования человеком Европейского медицинского агентства принял решение об ограничении применения линейных гадолиниевых контрастов [9]. Макроциклические препараты гадолиния имеют минимальную выраженность накопления гадолиния в органах и тканях [7]. В РФ применение линейных препаратов гадолиния разрешено, однако в письме Министерства здравоохранения РФ заявителям регистрации и производителям линейных гадолиний-содержащих лекарственных препаратов [11] указано на то, что линейные препараты должны применяться только в качестве препаратов второй линии. Это делает особенно актуальными все вопросы, связанные с более широким внедрением в практику макроциклических препаратов гадолиния, включая вопросы относительно их сравнительной клинко-экономической эффективности.

Хотя в РФ уже имеется клинко-экономическое исследование парамагнитных веществ для контрастирования при проведении МРТ [12], сравнительная оценка именно макроциклических препаратов гадолиния до настоящего времени не проводилась. Такого рода оценка представляет большой интерес как с позиции медицинских организаций, использующих данную группу, так и с позиции государственного регулирования [13].

**Целью исследования** является оценка клинко-экономических и финансовых последствий применения препарата гадогтеридол в сравнении с препаратом гадобутрол для проведения МРТ-диагностики в условиях российской клинической практики.

**Гипотеза исследования.** В качестве исходной гипотезы выбрано предположение о наличии клинко-экономического преимущества у препарата гадогтеридол.

## Материалы и методы

В качестве критерия эффективности для данного исследования выбрано число выявленных образований. Это объективный показатель, удобный для количественной оценки и часто используемый в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), посвящённых свойствам средств для контрастирования.

Наблюдение за пациентами заканчивалось после выполнения процедуры, что является допущением, ранее уже успешно применённым в контексте клинко-экономического анализа контрастных препаратов для МРТ в условиях РФ [12], и уменьшает число допущений, связанных с выбором патологии, для диагностики которой применяется МРТ с контрастированием, и моделированием течения этой патологии.

Клинко-экономический анализ проведён согласно соответствующим отраслевым стандартам и методическим рекомендациям [14–16].

Учитывались прямые медицинские затраты, а именно затраты на сами контрастные препараты, а также на шприцы в случае, если шприц не является частью комплекта поставки (для всех упаковок гадогтеридола и упаковок гадобутрола 15 мл).

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2019 года. Дисконтирование затрат не проводилось поскольку временной горизонт не превысил один год [16].

**Сравнение показателей эффективности и безопасности.** В анализ включались только РКИ с выборкой более 100 человек. Исследование *Koenig M, et al.* [17] не было включено ввиду сравнительно небольшой выборки (51 человек) и использования методологии внутрисубъектного сравнения в методологии исследования. Список и характеристики включённых в анализ публикаций приведены в табл. 1.

Доступные данные клинических исследований не позволяют утверждать, что между сравниваемыми препаратами имеются достоверные различия в отношении эффективности в рамках выбранного критерия эффективности. Различий в плане безопасности также не выявлено.

Помимо данных РКИ авторами проанализирован обзор *Kanal E, et. al.* [20], посвящённый гадолиний-содержащим препаратам в целом, и оценивающий доступную доказательную базу в отношении их

Таблица 1

Характеристики клинических исследований, посвящённых сравнительной эффективности и безопасности препаратов гадотеридол и гадобутрол, включённых в данный анализ

| Исследование                                                                                                                                                                                             | Популяция                                                                                                                                                    | Тип                                            | Препараты                                                    | Кол-во чел.                   | Результат                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 [18]            | Пациенты старше 18 лет, получившие направление на проведение МРТ с контрастированием на основании симптомов либо ранее проведённого МРТ без контрастирования | Двойное слепое многоцентровое РКИ              | Гадотеридол или гадобутрол в дозе 0,1 ммоль на кг массы тела | 402 (380 пациентов завершили) | Показано, что гадотеридол не уступает гадобутролу в отношении числа выявленных образований. Не выявлено существенных различий в отношении СНЯ                |
| TRUTH (Are there differences between macrocyclic gadolinium contrast agents for brain tumor imaging? Results of a multicenter intra-individual crossover comparison of gadobutrol with gadoteridol) [19] | Пациенты старше 18 лет с подозрением на онкологическое поражение головного мозга                                                                             | Двойное слепое многоцентровое перекрёстное РКИ | Гадотеридол или гадобутрол в дозе 0,1 ммоль на кг массы тела | 229 (209 пациентов завершили) | Не выявлено различий в отношении числа выявленных образований и дифференцирования злокачественных образований. Не выявлено значимых различий в отношении СНЯ |

Примечание: СНЯ — серьёзные нежелательные явления.

эффективности, безопасности и особенностей применения.

В ходе проведённого анализа доступной информации не обнаружено различий в безопасности или эффективности [18—20], следовательно, для оценки клинико-экономических характеристик выбран анализ «минимизации затрат».

Для оценки финансовых последствий расширения практики применения для МРТ-диагностики с контрастированием препарата гадотеридол использовался анализ влияния на бюджет (АВБ). Начальным состоянием являлась текущая практика, при этом в качестве целевой популяции использовалось опубликованное значение числа случаев МРТ-исследований головного мозга с контрастированием [3].

**Структура модели.** За основу была взята модель «дерево решений», уже зарекомендовавшая себя при проведении клинико-экономической оценки парамагнитных контрастных препаратов в контексте российского здравоохранения [12]. Модели «дерево решений» хорошо подходят для оценки сравнительно быстро протекающих процессов, таких как эпизод проведения МРТ-диагностики с контрастированием. Поскольку сравнивались только два препарата, модель упростили путём удаления этапа выбора органов и систем, в отношении которых проводилось МРТ-обследование с контрастированием (рис. 1).

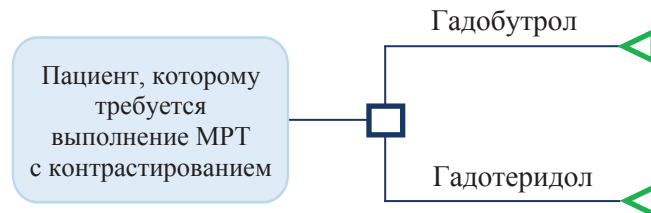


Рис. 1. Модель «дерева решений» для экономической оценки контрастных препаратов

В качестве массы пациента использовалось значение 75 кг.

При анализе использовались стандартные дозировки в соответствии с инструкцией по применению (0,1 ммоль/кг (0,2 мл/кг) для гадотеридола и 0,1 мл/кг для гадобутрола) [21, 22]. Модель учитывала возможность применения различных величин упаковок для оптимизации потребления препарата, при этом рассчитывалось такое сочетание флаконов и шприцов различных объёмов, которое позволяет избежать неполное использование препарата (для пациента массой 75 кг это 1 флакон гадотеридола объёмом 15 мл либо 1 шприц гадобутрола объёмом 7,5 мл).

Для того, чтобы оценить влияние максимальных разрешённых инструкцией доз (0,3 ммоль/кг (0,6 мл/кг) для гадотеридола и 0,3 мл/кг для гадобутрола) [21, 22] на клинико-экономические показатели сравниваемых препаратов, был проведён дополнительный анализ чувствительности.

**Расчёт затрат, обусловленных применением препаратов сравнения.** В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты. Данные о стоимости консультации врача и самой процедуры МРТ проанализированы [23], но в исследовании не учитывались, так как число консультаций и затраты на проведение самой процедуры МРТ будут идентичны для сравниваемых парамагнитных средств.

Поскольку между исследуемыми препаратами нет разницы в отношении частоты развития серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) [18—20], а также учитывая то, что макроциклические парамагнитные препараты в целом обладают малой частотой нежелательных явлений (НЯ), большинство из которых являются лёгкими и умеренными реакциями непереносимости [24, 25], учёта прямых медицинских затрат на лечение НЯ не проводилось.

Стоимость препарата гадобутрол определялась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [26].

Стоимость препарата гадотеридол рассчитывалась исходя из предлагаемой к регистрации предельной цены производителя в случае включения его в перечень ЖНВЛП.

При оценке стоимости препаратов учитывались НДС (10 %) и оптовая надбавка в размере 11,84 % (средняя российская оптовая региональная надбавка) [27].

Расчёт итоговой цены осуществлялся по формуле, представленной ниже:

$$C_f = C \times (1 + ON) \times (1 + NDS)$$

где:  $C_f$  — окончательная цена с учётом оптовой надбавки и НДС, руб.

$C$  — исходная цена, руб.

$NDS$  — НДС, в долях единицы (0,10)

$ON$  — средняя российская оптовая региональная надбавка, в долях единицы (0,1184)

Таблица 2

Стоимость препаратов, используемых для расчёта затрат на лекарственную терапию

| Препарат    | Объём, мл | Форма выпуска | Число флаконов / шприцов в уп. | Цена упаковки, руб. (без НДС и оптовой надбавки) |
|-------------|-----------|---------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| Гадобутрол  | 5         | шприц         | 5                              | 9 757,88                                         |
|             | 7,5       | шприц         | 5                              | 12 881,89                                        |
|             | 15        | флакон        | 5                              | 29 423,23                                        |
| Гадотеридол | 10        | флакон        | 1                              | 1 340,00                                         |
|             | 15        | флакон        | 1                              | 2 010,00                                         |
|             | 20        | флакон        | 1                              | 2 680,00                                         |

Расчёт затрат на лекарственную терапию приведены в табл. 3.

**Расчёт показателя минимизации затрат.** На основании результатов моделирования и расчёта стоимости одной процедуры МРТ с контрастированием для каждого из сравниваемых препаратов проводился анализ «минимизации затрат», в ходе которого рассчитывалась абсолютная разница в затратах. Отрицательная величина указывает на возникновение экономии (снижение затрат) при использовании исследуемого метода. Расчёт проводился по следующей формуле [27, 28]:

$$CM = DC_1 - DC_2$$

где:  $CM$  — абсолютная разница в затратах при применении исследуемого вмешательства по сравнению с альтернативным, руб.

$DC_1$  — прямые медицинские затраты при применении исследуемого метода лечения, руб.

$DC_2$  — прямые медицинские затраты при применении альтернативного метода лечения, руб.

Таблица 3

Расчёт затрат на диагностику с использованием сравниваемых парамагнитных препаратов (масса пациента 75 кг), с учётом оптимизации расхода препарата (использование оптимального объёма и числа флаконов/шприцов)

| Препарат          | Стоимость уп., руб. (без НДС и оптовой надбавки) | Стоимость 1 флакона / 1 шприца, руб. (без НДС и оптовой надбавки) | Стоимость 1 флакона / 1 шприца, руб. (с НДС и оптовой надбавкой) | Стоимость дополнительных расходных материалов (шприц) для введения препарата, руб. (с НДС) | Стоимость требуемого количества препарата на 1 МРТ, руб. (с НДС и оптовой надбавкой) | Затраты на 1 МРТ с учётом НДС, оптовой надбавки и расходных материалов (шприц), (масса пациента 75 кг), руб. |
|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гадобутрол 7,5 мл | 12 881,89                                        | 2 576,38 (шприц)                                                  | 3 169,56                                                         | 0                                                                                          | 3 169,56                                                                             | 3 169,56                                                                                                     |
| Гадотеридол 15 мл | 2 010,00                                         | 2 010,00 (флакон)                                                 | 2 472,78                                                         | 15,00                                                                                      | 2 472,78                                                                             | 2 487,78                                                                                                     |



Таблица 5

Анализ влияния на бюджет

|                                                                                                                                                      |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.                                                                    | 128 221            |
| Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.                                                                                                         | 152 685 207,78     |
| Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.                   | 136 949 875,37     |
| Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)                                                                                                       | 10,31 (15 735 332) |
| Число пациентов, которым можно дополнительно осуществить МРТ-диагностику с контрастированием в случае расширения применения гадотерида на 50 %, чел. | 6 325              |

Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что расширение практики использования препарата гадотеридол сопряжено с экономией бюджетных средств более 10 % (10,31 %), что в абсолютном выражении составляет 15 735 332 руб.

Эта сумма позволит дополнительно провести 6325 процедур МРТ с контрастированием (при условии, что для них также будет использован гадотеридол).

Анализ чувствительности

Были проведены анализы чувствительности по следующим параметрам: в рамках анализа «минимизации затрат» проводилась оценка влияния изменения цены на исследуемые препараты и повышения их дозы; в рамках АБВ — оценка влияния изменения цены, повышения дозы, изменения численности популяции.

Следует отметить, что при использовании высоких доз для оптимизации расходования гадоутрола используется 1 шприц 7,5 мл (поставляется в шприцах) и один флакон 15 мл (поставляется во флаконах). Поскольку использовать комплектный шприц из поставки гадоутрола 7,5 мл в этой ситуации не практично, в данном случае также требуется использование дополнительного шприца. Эта особенность была учтена. В ходе расчёта АБВ для дополнительного анализа чувствительности, посвящённого влиянию использования высоких доз (0,3 ммоль/кг (0,6 мл/кг) для гадотерида и 0,3 мл/кг для гадоутрола), использовались эпидемиологические показатели когорты пациентов, у которых проводится поиск отдалённых метастазов в головном мозге с помощью МРТ (при этом используются приведённые выше дозы контрастных парамагнитных препаратов) [21, 22]. В частности, для этого дополнительно использовались данные пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого. Эта патология была

**Анализ влияния на бюджет** проводился на основании эпидемиологических данных о числе пациентов, которым показано проведение МРТ-исследования головного мозга с контрастированием, так как спектр показаний к применению сравниваемых препаратов широк, а РКИ преимущественно посвящены заболеваниям ЦНС [18—20]. В работе *Тюрина И.Е.* [3] опубликовано число всех МРТ-исследований головного мозга в РФ за 2016 год, проведённых с использованием контрастирования, составляющее 128 221 случаев. Эта популяция пациентов была использована для проведения АБВ.

**Описание текущей и ожидаемой (моделируемой) практики.** В основу расчётов были приняты данные базы Курсор Маркетинг за 2018 год. Принимая во внимание тот факт, что дозировки, количество флаконов/шприцов в потребительской упаковке для разных препаратов для МРТ-контрастирования различны, осуществляли перерасчёт на упаковку № 1 независимо от дозировки для унификации данных.

Согласно адаптированным данным базы Курсор Маркетинг в пересчёте на количество упаковок № 1, доля препарата гадоутрол составляет 36 %, а для препарата гадотеридол — 2 % [30].

Для проведения АБВ было принято допущение, что процентные доли препаратов, применяемые у целевой когорты пациентов, описанной выше, соответствуют распределению данных препаратов на рынке в целом (это связано с тем, что исследуемые препараты обладают достаточно широкими показаниями, а данные базы Курсор Маркетинг не позволяют оценить, какая часть из полученных значений приходится на неврологическую практику в целом и исследования головного мозга в частности).

Для оценки ожидаемой практики построен сценарий сравнения (сценарий 2), в рамках которого 50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадоутрол, были переведены на гадотеридол.

Результаты

**Результаты моделирования и анализа «минимизации затрат»** показаны в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Анализ минимизации затрат (1 год)

| Препарат                                                     | Гадотеридол | Гадоутрол |
|--------------------------------------------------------------|-------------|-----------|
| Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.               | 2 487,78    | 3 169,56  |
| -21,51 % (экономия 681,78 руб. при использовании гадотерида) |             |           |

Разница в затратах при применении гадотерида по сравнению с гадоутролом составила 21,51 % с возникновением экономии в пользу гадотерида.

**Результаты анализа влияния на бюджет** представлены в табл. 5.

выбрана потому, что для неё характерна высокая частота отдалённого метастазирования в головной мозг (39-48 %) [31, 32] и, следовательно, особенно актуально применение исследуемых парамагнитных контрастных препаратов.

Общее число впервые в жизни установленных злокачественных онкологических поражений с локализацией «Трахея, бронхи, лёгкое» в 2017 году в РФ

составило 49 057 [33]. При этом известно, что немелкоклеточный рак лёгкого составляет более 85 % всех онкологических поражений лёгкого [34, 35]. Таким образом, для данного анализа чувствительности численность целевой популяции составила 41 698 человек. Результаты приведены в табл. 6-12.

Проведённые анализы чувствительности подтвердили устойчивость модели.

Таблица 6

**Анализ чувствительности в рамках анализа «минимизации затрат»:  
повышение цены на гадотеридол на 15 % (1 год)**

| Препарат                                                             | Гадотеридол | Гадобутрол |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.                       | 2 858,69    | 3 169,56   |
| <b>-9,81 %</b> (экономия 310,87 руб. при использовании гадотеридола) |             |            |

Таблица 7

**Анализ чувствительности в рамках анализа «минимизации затрат»:  
понижение цены на гадобутрол на 15 % (1 год)**

| Препарат                                                             | Гадотеридол | Гадобутрол |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.                       | 2 487,78    | 2 694,12   |
| <b>-7,66 %</b> (экономия 206,34 руб. при использовании гадотеридола) |             |            |

Таблица 8

**Дополнительный анализ чувствительности в рамках анализа «минимизации затрат»:  
использование высоких доз парамагнитных препаратов (1 год)**

| Препарат                                                                | Гадотеридол | Гадобутрол |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Затраты на 1 год в расчёте на 1 пациента, руб.                          | 7 433,34    | 10 424,09  |
| <b>-28,69 %</b> (экономия 2 990,75 руб. при использовании гадотеридола) |             |            |

Таблица 9

**Анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет:  
повышение цены на гадотеридол на 15 % (1 год)**

|                                                                                                                                                               |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.                                                                             | 128 221                 |
| Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.                                                                                                                  | 153 636 376,80          |
| Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.                            | 146 461 565,59          |
| <b>Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)</b>                                                                                                         | <b>4,67 (7 174 811)</b> |
| <b>Число пациентов, которым можно дополнительно осуществить МРТ-диагностику с контрастированием в случае расширения применения гадотеридола на 50 %, чел.</b> | <b>2 884</b>            |

Таблица 10

**Анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет:  
понижение цены на гадобутрол на 15 % (1 год)**

|                                                                                                                                                               |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.                                                                             | 128 221                 |
| Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.                                                                                                                  | 130 739 106,57          |
| Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб.                            | 125 976 824,77          |
| <b>Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)</b>                                                                                                         | <b>3,64 (4 762 281)</b> |
| <b>Число пациентов, которым можно дополнительно осуществить МРТ-диагностику с контрастированием в случае расширения применения гадотеридола на 50 %, чел.</b> | <b>1 914</b>            |

Таблица 11

**Дополнительный анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет:  
изменение численности целевой популяции пациентов (1 год)**

| <b>Повышение численности пациентов</b>                                                                                             |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Число пациентов (+15 %), чел.                                                                                                      | 147 454            |
| Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.                                                                                       | 175 587 810,33     |
| Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб. | 157 492 196,47     |
| Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)                                                                                     | 10,31 (18 095 613) |
| <b>Понижение численности пациентов</b>                                                                                             |                    |
| Число пациентов (-15 %), чел.                                                                                                      | 108 988            |
| Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.                                                                                       | 129 782 605,23     |
| Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб. | 116 407 554,28     |
| Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)                                                                                     | 10,31 (13 375 050) |

Таблица 12

**Дополнительный анализ чувствительности в рамках анализа влияния на бюджет:  
использование высоких доз парамагнитных препаратов (1 год)**

|                                                                                                                                    |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Число пациентов в РФ (МРТ-исследование головного мозга с контрастированием), чел.                                                  | 41 698             |
| Затраты: Сценарий 1 (текущая практика), руб.                                                                                       | 162 678 041,96     |
| Затраты: Сценарий 2 (50 % пациентов, для которых в первом сценарии использовался гадобутрол, были переведены на гадотеридол), руб. | 140 230 549,13     |
| Экономия при переходе на гадотеридол, % (руб.)                                                                                     | 13,80 (22 447 493) |

**Основные выводы**

Настоящее клинико-экономическое исследование показало сопоставимую эффективность и безопасность рассматриваемых парамагнитных контрастных препаратов. Так, было установлено, что:

- на данный момент нет оснований утверждать, что между сравниваемыми препаратами есть разница в эффективности и безопасности;
- проведённый анализ «минимизации затрат» показал существенное преимущество гадотеридола (снижение прямых медицинских затрат на 21,51 %);
- анализ влияния на бюджет показал, что расширение применения гадотеридола на 50 % позволит снизить бюджетное бремя более чем на 10 %. В абсолютном выражении эта экономия составляет 15 735 332 руб., что позволит осуществить 6325 дополнительных процедур МРТ с контрастированием гадотеридолом.

Таким образом, проведённый клинико-экономический анализ подтвердил гипотезу данного ис-

следования о наличии клинико-экономического преимущества у препарата гадотеридол, при этом данное преимущество сопряжено с возникновением экономии бюджетных средств.

**Заключение**

Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата гадотеридол в сравнении с препаратом гадобутрол показал, что расширение практики применения препарата гадотеридол для выполнения МРТ-диагностики с контрастированием в условиях российского здравоохранения является экономически целесообразным.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Конфликт интересов.** Данное клинико-экономическое исследование было профинансировано АО «Р-Фарм», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чеберда Алексей Евгеньевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

к. м. н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

**Cheberda Alexey**

*Corresponding author*

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-code: 6912-3783

PhD, MBA, Executive Director, LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

**Belousov Dmitry**

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-code: 6067-9067

General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

## Литература / References

1. Гомболевский В.А., Лайпан А.Ш., Бадюл М.И., и др. Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып.15. — М.: 2018. [Gomboleviskiy VA, Lajpan ASH, Badyul MI, et al. Osobennosti primeneniya kontrastnykh preparatov v luchevoj diagnostike / Seriya «Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki». Vyp.15. Moscow: 2018. (In Russ).]
2. Лучевая диагностика: Учебник Том 1 / под ред. Труфанов Г.М. Геотар-медиа; 2007. [Luchevaya diagnostika: Uchebnik Tom 1 / pod red. Trufanov G.M. Geotar-media; 2007. (In Russ).]
3. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2017. — Т.98, — №4. — С.219-226. [Tyurin IE. Radiology in the russian federation in 2016. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2017;98(4):219-226. (In Russ).] DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226
4. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. Серия «Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии» / под ред. Тернова С.К. Геотар-медиа; 2012. [Osnovy luchevoj diagnostiki i terapii: nacional'noe rukovodstvo. Seriya «Nacional'nye rukovodstva po luchevoj diagnostike i terapii» / pod red. Ternova SK. Geotar-media; 2012. (In Russ).]
5. Murata N, et al. Gadolinium tissue deposition in brain and bone. *Magn. Reson. Imaging*. 2016;34(10):1359-1365. DOI: 10.1016/j.mri.2016.08.025
6. Maximova N, et al. Hepatic Gadolinium Deposition and Reversibility after Contrast Agent—enhanced MR Imaging of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Radiology*. 2016;281(2):418-426. DOI: 10.1148/radiol.2016152846
7. Murata N, et al. Macrocyclic and Other Non—Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest. Radiol*. 2016;51(7):447-453. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000252
8. Roberts DR, Holden KR. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev*. 2016;38(3):331-336. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.08.009
9. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition in brain and other tissues 21 July 2017 EMA/457616/2017.
10. FDA Identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue Safety announcement [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/safety/ucm559654.pdf> (дата обращения: 24.01.2019).
11. Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации Заявителям регистрации и производителям линейных гадолиний-содержащих лекарственных препаратов от 15.08.2018 года номер 20-3/1541. [Pis'mo Ministerstva Zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii Zayavitelyam registracii i proizvoditelyam linejnyh gadolinij-soderzhashchih lekarstvennykh preparatov ot 15.08.2018 goda nomer 20-3/1541. (In Russ).]
12. Колбин А.С., Вилум И.А. Оценка экономической целесообразности применения контрастного препарата Мультихэкс // *Качественная клиническая практика*, 2014;(1):57-67. [Kolbin AS, Vilum IA. Assessment of the economic evaluation of the contrast agent MultiHance. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014;(1):57-67. (In Russ).]
13. Постановление Правительства № 871 от 28 августа 2014 г. «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Postanovlenie Pravitel'stva № 871 ot 28 August 2014 «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnoj lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi». (In Russ).]
14. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002. [Otraslevoj standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 №163 vmeste s ost 91500.14.0001-2002. [Electronic resource]. (In Russ).]
15. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од [Электронный ресурс]. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot «23» december 2016 № 145-od [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 02.12.2018).
16. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-од [Электронный ресурс]. [Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzh et v ramkah realizacii programmy gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi. Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii ot «23» december 2016 145-od [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 02.12.2018).
17. Koenig M, 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):3287-3295. DOI: 10.1007/s00330-013-2946-3
18. Gutierrez JE, 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;8(8):1-10. DOI: 10.4137/MRI.S19794
19. Maravilla KR, et al. Are There Differences between Macrocyclic Gadolinium Contrast Agents for Brain Tumor Imaging? Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobutrol with Gadoteridol (the TRUTH Study). *Am. J. Neuroradiol*. 2015;36(1):14-23. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4154>



20. Kanal E, Maravilla K, Rowley HA. Gadolinium Contrast Agents for CNS Imaging: Current Concepts and Clinical Evidence. *Am. J. Neuroradiol.* 2014;35(12):2215-2226. DOI: 10.3174/ajnr.A3917
21. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Препарат Гадотеридол [Электронный ресурс]. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Preparat Gadoteridol [Electronic resource]. (In Russ).] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e691a00f-04f6-4539-bb2b-88f170de6ca2&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e691a00f-04f6-4539-bb2b-88f170de6ca2&t=) (дата обращения: 15.02.2019).
22. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Препарат Гадобутрол [Электронный ресурс]. [Sajt Gosudarstvennogo reestra predel'nyh otpusknyh cen. Preparat Gadobutrol [Electronic resource]. (In Russ).] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d7d04ed2-156d-451e-a81b-77ac7499f785&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7d04ed2-156d-451e-a81b-77ac7499f785&t=) (дата обращения: 15.02.2019).
23. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год от «27» декабря 2018 года, с приложениями, г. Москва [Электронный ресурс]. [Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Moskvy na 2019 god ot «27» december 2018 goda, s prilozheniyami, Moscow [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi> (дата обращения: 05.02.2019).
24. Shellock FG, et al. Safety characteristics of gadobenate dimeglumine: Clinical experience from intra- and interindividual comparison studies with gadopentetate dimeglumine. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006;24(6):1378-1385. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20764>
25. Schneider G, et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children. *Pediatr Radiol.* 2013;43(2):202-211. DOI: 10.1007/s00247-012-2498-8.
26. Сайт Государственного реестра предельных отпускных цен. Препарат Гадобутрол [Электронный ресурс]. [Sajt Gosudarstvennogo reestra predel'nyh otpusknyh cen. Preparat Gadobutrol [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx?Torg=&Mnn=гадобутрол&RegNum=&Mnf=&Barcode=&Order=&PageSize=8&orderby=pklimprice&orderType=desc&pagenum=1> (дата обращения: 11.02.2019).
27. Сайт Федеральной Антимонопольной Службы [Электронный ресурс]. [Sajt Federal'noj Antimonopol'noj Sluzhby [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <https://fas.gov.ru/> (дата обращения: 22.02.2019).
28. Клинико-экономический анализ / под ред. Воробьев П.А. Нью-диамед, 2008. [Kliniko-ekonomicheskij analiz / pod red. Vorob'ev PA. N'yudiamed, 2008. (In Russ).]
29. Guidelines on Health Economic Evaluation Consensus paper. Evelyn Walter, Susanne Zehetmayr. April 2006 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.ipf-ac.at/fileadmin/template/PDF alt/Konsens\\_Guidelines\\_en.pdf](http://www.ipf-ac.at/fileadmin/template/PDF_alt/Konsens_Guidelines_en.pdf) (дата обращения: 24.01.2019).
30. База данных «Курсор» содержащая консолидированные данные о тендерах и аукционах лекарственных средств [Электронный ресурс]. [Baza dannyh «Kursor» soderzhashchaya konsolidirovannye dannye o tenderah i aukcionah lekarstvennyh sredstv [Electronic resource]. (In Russ).] URL: <http://www.cursor-is.ru> (дата обращения: 22.10.2018).
31. Wang SY, et al. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;64(2):238-243. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.08.012
32. Насхлеташвили Д.Р. и др. Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение? // *Злокачественные опухоли.* — 2016. — №4, — спецвыпуск 1. — С.67—73. [Naskhletashvili DR, et al. Targetnaya terapiya ili obluchenie vsego golovnogogo mozga pri mnozhestvennyh (>3 ochagov) metastazah: s chego nachinat' lechenie? *Malignant tumours.* 2016;4(1):67-73. (In Russ).] DOI: 10.18027/2224—5057—2016—4s1—67—73
33. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)* / под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. — М.; 2018. 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). /pod red. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Moscow; 2018 (In Russ).]
34. Tessen HW, Hutzschenreuter U, Steffens CC, et al. The treatment of lung cancer in German outpatient centres. Data from a clinical registry — TLK Registry. *Onkologie.* 2011;34(s6):90-184.
35. Howlader N. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975 — 2010 [Электронный ресурс]. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/) (дата обращения: 19.10.2018).



# Стабильность, которую видно

Высокостабильный хелатный комплекс  
среди гадолиний-содержащих препаратов<sup>1-4</sup>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРОХЭНС (PRONANCE)

**Регистрационный номер:** ЛП 001781-061118. **МНН:** гадотеридол. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** контрастное средство для МРТ. **Показания к применению:** применяется с диагностической целью. МРТ для визуализации очагов с нарушенным кровоснабжением головного и спинного мозга и окружающих тканей, с нарушенным гематоэнцефалическим барьером. МРТ всего тела, включая голову, шею, печень, молочные железы, костно-суставную систему и мягкие ткани. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к гадотеридолу, другим вспомогательным компонентам препарата или другим контрастным препаратам, содержащим гадолиний; возраст до 18 лет для проведения МРТ всего тела и возраст до 6 месяцев по всем остальным показаниям. **С осторожностью:** детский возраст от 6 месяцев до 2 лет по всем показаниям, кроме МРТ всего тела; нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); острая почечная недостаточность на фоне гепаторенального синдрома; периоперационный период пересадки печени; эпилепсия; сердечно-сосудистые заболевания; нарушения кровообращения, в т.ч. ЦНС; аллергические заболевания в анамнезе. **Способ применения и дозы:** раствор для внутривенного введения 279,3 мг/мл. Взрослые – 0,1 ммоль/кг, для пациентов с подозрением на метастазы в головном мозге или другие патологические очаги с меньшим накоплением контраста 0,3 ммоль/кг. Дети – не выше 0,1 ммоль/кг. **Побочное действие:** анафилактические/анафилактоидные реакции, головная боль, парестезии, головокружение, изменение вкуса, повышенная слезоточивость, снижение артериального давления, ощущение «приливов» к лицу, тошнота, сухость во рту, рвота, зуд, кожные высыпания, крапивница, повышенное потоотделение, боль в месте введения, астенция. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Бракко Свисс СА Виа Кантонале, Галлерия 2 СН 6928, Манно, Швейцария. **Производитель:** БИПСО ГмбХ 78224, г. Синген, Роберт-Гервинг-Штрассе, д. 4, Германия.



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

1. Laurent S, Elst LV, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. Contrast Media Mol Imaging. 2006;1(3):128-37. [Лоран С, Элст ЛВ, Мюллер РН. Сравнительное исследование физико-химических свойств шести клинических низкомолекулярных контрастных веществ гадолиния. Контрастные вещества мол. Визуализация. 2006;1(3):128-37.]

2. Bussi S, Tedoldi F, Maisano F, et al. Differences in gadolinium retention after repeated injections of macrocyclic contrast agents to rats. J Magn Res Imaging. 2017. DOI:10.1002/jmri.25822. [Бусси С, Тедольди Ф, Майсано Ф, и соавт. Различия в удержании гадолиния после повторных инъекций макроциклических контрастных веществ крысам. Ж. МРТ визуализация. 2017. DOI:10.1002/jmri.25822.]

3. McDonald RJ, McDonald JS, Dai D, Schroeder D, Jentoft ME, Murray DL, Kadivel R, Eckel LJ, Kallmes DF. Radiology. 2017 Jun 19;161594. doi: 10.1148/radiol.2017161594. [Epub ahead of print.] [Макдональд РЖ, Макдональд ЖС, Дай Д, Шредер Д, Жентофт МЕ, Муррей ДЛ, Кадирвел Р, Эккел ЛД, Каллмес ДФ. Радиология. 2017 Июнь 19:161594. doi: 10.1148/radiol.2017161594. [опуб. в интернете до офиц. издания].]

4. Gianolio E, Bardini P, Arena F, Stefania R, Di Gregorio E, Iani R, Aime S. Gadolinium Retention in the Rat Brain: Assessment of the Amounts of Insoluble Gadolinium-containing Species and Intact Gadolinium Complexes after Repeated Administration of Gadolinium-based Contrast Agents. Radiology. 2017 Sep 4;162857. doi: 10.1148/radiol.2017162857. [Epub ahead of print.] [Джаниолио Е, Бардини П, Арена Ф, Стефания Р, Ди Грегорио Е, Яни Р, Аиме С. Удержание гадолиния в мозге крысы: оценка количества нерастворимых гадолиний-содержащих частиц и интактных комплексов гадолиния после повторных введений гадолиний-содержащих контрастных веществ. Радиология. 2017 сентябрь 4:162857. doi: 10.1148/radiol.2017162857. [опуб. в интернете до офиц. издания].]

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА