

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

В.Ю. Кундін

Національний медичний
університет
ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

Характеристика основних радіофармпрепаратів для дослідження нирок: сучасний стан та перспективи

Characteristics of main radiopharmaceuticals
for kidney study: present state and prospects

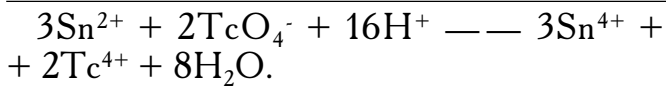
Для радіонуклідних досліджень нирок використовують декілька основних радіофармпрепаратів (РФП). Багаторічний досвід їх застосування засвідчив достатню надійність та відносну безпеку цих РФП [1–3]. При діагностиці захворювань нирок вибір препаратів має визначатися механізмом їх елімінації, нозологічною формою захворювання, характером та тяжкістю патологічного процесу. За механізмом елімінації РФП поділяють на препарати швидкої (канальцеві, клубочкові) та тривалої елімінації (кіркової фіксації) [4–6]. Така класифікація дещо умовна, оскільки більшість РФП мають змішаний тип виведення та різні механізми фіксації в нирках [7–9].

Пошук радіофармпрепарату, найбільш придатного для дослідження нирок, розпочався в 50-х роках ХХ століття. Перші нефротропні РФП походять від рентгеноконтрастних речовин (дійодтрасту, тріомбрину), мічених радіонуклідом ^{131}I [10, 11], активно використовуваних наприкінці 60-х років. Згодом завдяки синтезу гіпурану- ^{131}I та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПО проблему придатності та безпеки РФП на деякий час було розв'язано [12–14]. У 70-ті роки, при введенні в практику радіології сцинтиграфії, змінилися підходи та методологія досліджень і згодом були визначені основні недоліки гіпурану- ^{131}I . Такі дослідження потребували, насамперед, більшої активності РФП та обов'язкової триденної підготовки хворих. Недотримання останньої умови призводило до опромінювання щитоподібної залози, що обмежувало використання та повторення таких до-

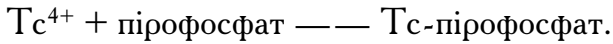
сліджень у дитячій уронефрології. При застосуванні гіпурану- ^{131}I неможливо було провести ангіографію нирок [15, 16].

З появою $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генераторів зусилля радіологів зосередилися на розробці РФП на основі коротковічного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [1, 17]. Така розробка нових РФП проводилася з використанням комплексонів (хелатних сполук). Хелати — це комплексні сполуки з полідентатними лігандами, які утворюють у структурі цикли — замкнуті групи атомів із комплексоутворювачем [18]. За координаційною теорією Вагнера, така комплексна сполука складається з центрального атома (йон металу) та координованих (розташованих) навколо молекул чи йонів (лігандів) [19]. Ліганди — це нейтральні молекули або аніони, скоординовані навколо центрального атома [20]. Центральним атомом у РФП на основі хелатних сполук є йон $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Хемічна формула $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетату — TcO_4^- . Цей аніон має повний заряд -1, а число окиснення Тс дорівнює +7. Хелувальні агенти є також аніонами з негативним зарядом. Негативні заряди хелувальних агентів та TcO_4^- відштовхують один одного і в таких умовах утворення хелатної сполуки є неможливим. Тому для проведення реакції потрібен відновлювач, щоб конвертувати $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в електропозитивну катіонну форму, спроможну закріплюватися з хелувальними агентами. Для цього використовується SnCl_2 в наборах для виготовлення РФП. Одним із найпотужніших відновлювачів є Sn. При взаємодії SnCl_2 з TcO_4^- - Tc^{7+} перетворюється на Tc^{4+} .



Така катіонна форма технецію вже спрможна утворювати хелатні сполуки. Так, наприклад, синтез Тс-пірофосфату відбувається за такою схемою:



Виготовлені в такий спосіб молекули хелатних сполук практично не зазнають розщеплення чи інших змін у біологічних середовищах організму. Комплексони малотоксичні, не розчиняються в ліпідах, добре розчиняються у воді і не проникають крізь клітинні мембрани [21]. Основні біологічні властивості комплексонів при введенні їх в організм такі: вони не секретуються епітелієм кишок; циркулюють у неклітинному просторі; виводяться через нирки; нетоксичні [21]. Комплексні хелатні сполуки стали на тривалий період найперспективнішими для стійкого закріплення радіоактивної мітки $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

За 10–15 років були синтезовані кілька препаратів. Ранні технецієві агенти для дослідження нирок $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CO2DADS та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РАНІДА продемонстрували перспективність обраного напрямку в оцінці каналцевих процесів і визначенні ефективного ниркового плазмотоку (ЕНП), однак через гірші, порівняно з гіпураном, фармакодинамічні характеристики ці РФП не знайшли широкого застосування [22].

Наступним етапом стала розробка тріаміду класу меркаптиду хелатних комплексів. У 1984 році був синтезований та випробуваний $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 (меркаптоацетилтригліцин) [1, 23]. У 1990 році при випробуваннях $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС (етилендицистеїну) як нового агента для визначення мозкової перфузії була відзначена його швидка елімінація через нирки, що дозволило запропонувати $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС як РФП для їх дослідження [24–26]. На наступному етапі вивчали фармакодинамічні властивості різних стереоізомерів $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС [27, 28].

Таким чином, на даний час до РФП з каналцевим механізмом елімінації, використаних у практиці радіонуклідної діагностики, належать гіпуран- ^{131}I , гіпуран- ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС. Клубочковий механізм елімінації мають ^{51}Cr -ЕДТО, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕДТО, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПО, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфати,

$^{113\text{m}}\text{In}$ -ДТПО (пентаінд). Використання клубочкових РФП почалося з ^{169}Yb -ЕДТО, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕДТО та ^{51}Cr -ЕДТО [29]. В 1970 році із введенням у практику радіонуклідної діагностики $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПО проблему досліджень стану клубочкової фільтрації було на тривалий час розв'язано [2, 12–14]. Незважаючи на численні недоліки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПО, гідного йому аналога досі не знайдено. В 80-х роках також проводили вивчення $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатних сполук при багаточільових сцинтиграфічних дослідженнях. Була показана придатність таких сполук для визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та екскреторної здатності нирок, доведена висока діагностична значущість фосфатів при піелонефритах (визначення активності запальних змін у нирках) [30, 31].

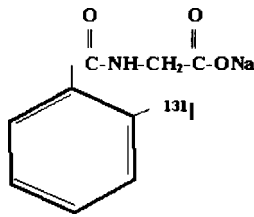
За останні 10–15 років значного поширення набули інші методи візуалізації внутрішніх органів: УЗД, КТ, МРТ. Зважаючи на основну методологію візуалізації внутрішніх органів, європейські радіологи активно вивчали та удосконалювали методику статичної планарної та ОФЕКТ-сцинтиграфії нирок з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСО [32]. Численні дослідження показали високу діагностичну значущість препарату та сумісність підходів до оцінки результатів комплексу променевих методів діагностики [33–36]. Аналогічний $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСО механізм фіксації в нирках мають також ^{197}Hg -промеран та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат, які вважають нефротропними. Вони рівномірно розподіляються в паренхімі нирок і повільно виводяться протягом кількох діб. Механізми фіксації нефротропних РФП у паренхімі нирок різні, але їх спільною характеристикою є затримка препаратів в елементах нефрону, які функціонують нормально [37]. Основні параметри оцінки їх якості такі: відсоток фіксації РФП у нирках та швидкість очищення від РФП крові й тканин організму [38–40].

Розглянемо детальніше характеристики основних РФП для дослідження нирок та перспективні напрямки розробки нових препаратів.

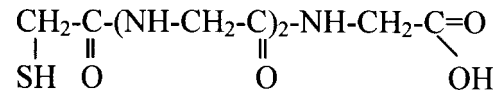
Характеристика РФП із каналцевим механізмом елімінації

Хемічні формули основних РФП для дослідження нирок наведені на рисунку.

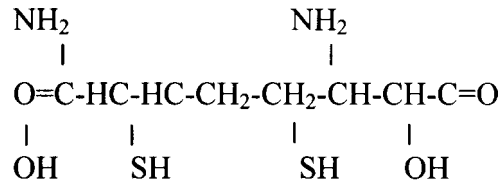
Канальцеві РФП



Гіпуран

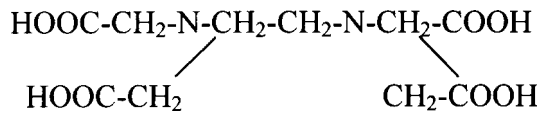


Меркаптоацетилтригліцин

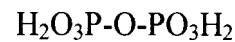


Етилендицистеїн

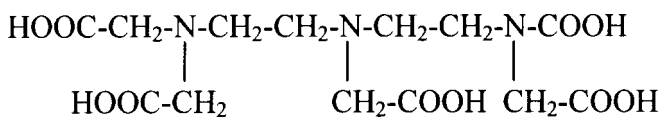
Клубочкові РФП



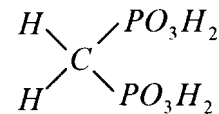
Етилендіамінотетраоцет



Пірофосфат

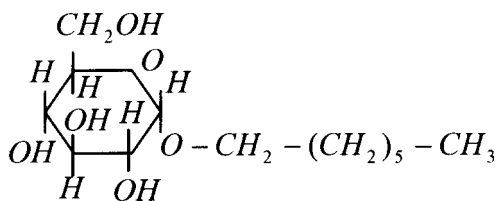


Діетилентриамінопентаоцет

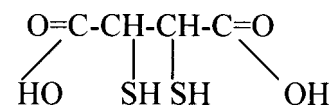


Метилендифосфонат

РФП кіркової фіксації



Глюкогептонат



Диметиленсукцинат

Хемічні формули основних РФП для дослідження нирок

Ортоїодогіпуран-¹³¹I (ОІГ-¹³¹I) широко застосовують у клінічній практиці для радіонуклідної ренографії та динамічної реносцинтиграфії [2, 3, 41]. Використовують ОІГ-¹³¹I з 1963 року [42]. Гіпуран — це натрієва сіль ортоїодогіпуранової кислоти, в якій атом ¹³¹I перебуває в ортоположенні відносно першого замісника в бензойному кільці. Нерадіоактивний гіпуран відомий як рентгеноконтрастна речо-

вина для екскреторної урографії [31]. Молекула гіпурану містить 38,5 % йоду. Після внутрішнього введення 60 % ОІГ-¹³¹I зв'язується з білками плазми крові [43, 44]. В подальшому 80 % РФП елімінується завдяки тубулярній секреції, а 20 % — клубочковій фільтрації [2, 42]. Ренальний кліренс ОІГ дорівнює 600 мл/хв. Йому властива вища екстракційна ниркова здатність, ніж клубочко-

вим РФП, він забезпечує кращу візуалізацію нирок, навіть при їх порушеній функції [40]. Через 30 хв після внутрішнього введення 75 % ОІГ виводиться до сечового міхура, а через 48 год. у сечі вже не виявляють його слідів. Недоліком препарату є опромінювання щитоподібної залози (запобігають прийомом калію перхлорату або розчину Люголя) та елімінація 3–5 % РФП через гепатобіліарну систему при порушених функціях нирок [11, 40]. Активність РФП на одне дослідження в середньому для дорослих складає 0,3–0,45 МБк/кг (8–12 мкКі/кг); у дітей — 0,11 МБк/кг (3 мкКі/кг). Мінімальна активність — 0,9 МБк (25 мкКі) [40]. Фірми-виробники: «Polatom» (Польща), «Радіопрепарат» (Узбекистан), «Диамед» (Росія); «Amersham» (Англія).

Ортойодогіпуран-¹²³I має переваги перед ОІГ-¹³¹I при дослідженні нирок, особливо в дитячій урології та нефрології [1–3]. Застосовують ОІГ-¹²³I у клінічній практиці для радіонуклідної ренографії та динамічної реносцинтиграфії [4, 6]; ¹²³I є чистим гамма-випромінювачем. Завдяки цьому і малому періоду піврозпаду (13 год.) ОІГ-¹²³I створює менше променеве навантаження на організм порівняно з ОІГ-¹³¹I [2, 3]. Фармакокінетика та фармакодинаміка ОІГ-¹²³I подібні до таких ОІГ-¹³¹I [44]. Якість сцинтиграфічних зображень з ОІГ-¹²³I вища, ніж із ОІГ-¹³¹I та ^{99m}Tc-ДТПО [44]. Однак отримання ¹²³I коштує дорого, потребує наявності циклотрона і є практично недоступним для нашої радіологічної служби [2, 3]. Активність РФП на одне дослідження в середньому для дорослих становить 0,2–0,3 МБк/кг (5–8 мкКі/кг); у дітей — 0,1 МБк/кг (2,5 мкКі/кг). Мінімальна активність — 0,9 МБк (25 мкКі) [40].

^{99m}Tc-MAG3 (Mertiatide) (S-бензоїлмеркапто-ацетилтригліцин) — це органічний похідний сірководню (H₂S), який містить вуглеводний радикал, пов'язаний із сульфгідрильною групою — SH. Препарат має три стереоізомери: MAG3, ортоізомер MAG2-ABA (амінобензоат) та метаізомер MAG2-pASA (аміносаліцилат). Метаболічні характеристики орто- та метаізомерів менш бажані через наявність у молекулах груп -SO₃- і -PO₃. Для оцінки каналцевої секреції приваблю-

вішим є ізомер MAG3 з насиченою аніонною групою карбоксилу [27, 45]. Використовують MAG3 для ренографії, радіонуклідної ангіографії нирок, динамічної сцинтиграфії та ОФЕКТ у пацієнтів із патологією сечової системи [36, 46, 47]. Він дозволяє оцінити анатомо-топографічні особливості нирок [48], їх функцію в сумі та окремо [49–51], прохідність верхніх сечових шляхів [42, 52]. Синтезовано ^{99m}Tc-MAG3 у 1984 році як альтернативний аналог ОІГ-¹³¹I [53, 54]. Приготування ^{99m}Tc-MAG3 нескладне, через 10 хвилин після ін'єкції 98 % реагенту зв'язується з радіоактивною міткою [55–57]. Ренальний кліренс ^{99m}Tc-MAG3 складає 340–400 мл/хв (56–60 % від ренального кліренсу ОІГ) [53, 58–60]. Після внутрішнього введення MAG3 швидко залишає кровеносне русло, екскретуючись звитими каналцями нирок (98 % РФП елімінуються каналцевою секрецією і тільки 2 % фільтруються) [42, 61]. У крові ^{99m}Tc-MAG3 на 80 % зв'язується з білками плазми [42, 62]. Його максимальне накопичення в нирках досягається через 3–4 хв після ін'єкції і в середньому складає 25 % від уведеної кількості. Період піввиведення препарату — 6–8 хв. Через 2 год. 90 % його виводиться в сечовий міхур [42]. Якість зображень з ^{99m}Tc-MAG3 краща, ніж при застосуванні ОІГ-¹³¹I та ^{99m}Tc-ДТПО. Це надто важливо при порушених функціях нирок. Однак якість зображень із ^{99m}Tc-MAG3 поступається такій при використанні ОІГ-¹²³I [44]. Основним недоліком MAG3 є фіксація 6 % препарату в печінці та жовчному міхурі в перші хвилини після введення у пацієнтів зі значним порушенням функції нирок і наявністю хронічної ниркової недостатності [63–65]. У пацієнтів без порушень функції нирок фіксація в гепатобіліарній системі не перевищує 2 % [65, 66]. Активність РФП на одне дослідження для дорослих — 185–370 МБк (5–10 мКі), для дітей — 1–2,5 МБк/кг (27–67 мкКі/кг). Мінімальна активність — 18,5–37 МБк (0,5–1 мКі) [40, 67–70]. Фірми-виробники препаратів: «Технемаг» — «Диамед» (Росія), «Technescan MAG3» — «Mallincrodt» (Голландія).

$^{99m}\text{Tc}-\text{ЕС}$ (етилендіцистеїн) був синтезований у 1990 році [26]. Це похідний етилену ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) та тіолоамінокислоти — цистеїну (α -аміно- β -тіопропіонової кислоти). Препарат має три стереоізомери $^{99m}\text{Tc}-\text{LL}-\text{ЕС}$, $^{99m}\text{Tc}-\text{DD}-\text{ЕС}$ та $^{99m}\text{Tc}-\text{DL}-\text{ЕС}$ [71, 72], які є нирковими агентами. Найбільш бажані характеристики має стереоізомер $^{99m}\text{Tc}-\text{LL}-\text{ЕС}$ [73]. Препарат $^{99m}\text{Tc}-\text{ЕС}$ — канальцевий РФП, і його екскреторні показники кращі, ніж у $^{99m}\text{Tc}-\text{МАG3}$ [73, 74]. На відміну від МАG3, ЕС не накопичується в печінці й жовчному міхурі [1]. Після введення в кровоносне русло ЕС на 30–35 % закріплюється білками плазми. Максимум накопичення РФП у нирках спостерігається на 2–3-й хв, а період піввиведення складає 5–7 хв; T_{max} і $T_{1/2\text{max}}$ ренографічних кривих ОІГ, МАG3 та ЕС практично однакові ($r = 0,95$) [75]. Протягом усього дослідження спостерігається візуалізація сечоводів, що дозволяє використовувати ЕС як препарат для визначення обтурацій і міхурно-сечовидільних рефлюксів [76]. Кліренс крові з ЕС відповідає значенню 580 мл/хв і середнє відношення кліренсу ЕС та ОІГ дорівнює $0,73 \pm 0,13$. У межах 1 год. реєструється 70 % РФП у сечовому міхурі [26]. Активність РФП на 1 дослідження у дорослих — 185–370 МБк (5–10 мКі), у дітей — 2–3 МБк/кг (0,054–0,08 мКі/кг). Мінімальна активність — 18,5–37 МБк (0,5–1 мКі) [40, 75–77]. Фірма виробник ЕС — «Polatom» (Польща).

Характеристика РФП з клубочковим механізмом елімінації

$^{51}\text{Cr}-\text{ЕДТО}$ — препарат клубочкової елімінації, похідний етилендіаміну $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ та оцтової кислоти. Скорочена назва — ЕДТО або комплексон ІІ [19, 22]. Це полідентатний ліганд, який утворює стійкі комплексні сполуки (хелати) практично з усіма катіонами металів [20, 21]. Похідний цієї кислоти — дигідрат динатрієвої солі називається трилоном Б, або комплексом ІІІ і використовується для визначення жорсткості води [22]. Існує два аналоги ЕДТО — ЕДТАН (етилендіамінотетраоцетгидроксамід) та НІДАМН (N-2-гідроксietил-N-карбоксиметил-амінооцетгидроксамід).

Придатні для визначення стану клубочкової фільтрації, ЕДТО-аналоги менш точні порівняно з ЕДТО [78]. Для визначення ШКФ $^{51}\text{Cr}-\text{ЕДТО}$ має більш привабливі фармакодинамічні характеристики, ніж $^{99m}\text{Tc}-\text{ДТПО}$. Однак $^{51}\text{Cr}-\text{ЕДТО}$ дорого коштує, і використовувати його в сцинтиграфічних дослідженнях недоцільно. Тому препарат застосовують лише при радіонуклідній ренографії. Активність РФП на одне дослідження для дорослих — 0,04 МБк/кг (1 мКі/кг), для дітей — 0,004 МБк/кг (0,1 мКі/кг). Мінімальна активність — 0,5 МБк (2,5 мКі) [2, 31]. Фірми-виробники — «Polatom» (Польща) та «Amersham» (Англія).

$^{99m}\text{Tc}-\text{ДТПО}$ — комплекс технецію з пентаціном (CaNa_3 — сіль діетилентриамінпентаоцтової кислоти) [12–14]. Його використовують для визначення анатомо-топографічних особливостей нирок та сечових шляхів [79], ниркової перфузії та гломерулярної фільтрації [80, 81]. Після внутрішнього введення ДТПО виводиться клубочковою фільтрацією, більша частина препарату проникає в екстрацелюлярний простір [2]. До 9 % ДТПО зв'язується з білками плазми крові. У здорових осіб через 60 хв настає динамічна рівновага між концентраціями ДТПО в плазмі крові та в неклітинній рідині. Ниркова екстракція ДТПО дорівнює лише 20 %. Це призводить до високих значень тканинного фону. Виведення ДТПО має триекспонентний характер: перша експонента — до 12-ї хв (розбавлення комплексу в неклітинному просторі), друга — до 90-ї хв (гломерулярна фільтрація). Третя експонента спостерігається до 15-ї год. (звільнення комплексів, сполучених із плазматичними білками) [82, 83]. За 1 год. системою сечовиділення виводиться 7 %, за 3 год. — 30 %, а за 24 — 90 % від уведеної кількості РФП [84]. Активність препарату на одне дослідження для дорослих — 185–370 МБк (5–10 мКі), для дітей — 1,5–2 МБк/кг (0,05–0,054 мКі/кг). Мінімальна активність — 18,5 МБк (0,5 мКі) [2, 40, 82, 83, 85, 86]. Фірми-виробники препаратів: ДТРА — «Polatom» (Польща), Пентатех — «Диамед» (Росія), ТСК-6 — «CIS» (Франція), Pentetat ІІ — «Amersham» (Англія).

^{99m}Tc -фосфати (пірофосфат, метилендифосфонат, пірфотех, технефор) Пірофосфат — природний метаболіт організму [87], а метилендифосфонат — похідний метану CH_4 та фосфінової кислоти, до складу якої входить радикал H_2PO_3 . Остеотропні РФП після введення в організм активно екскретуються нирками. Транспорт фосфатів через нирки обумовлений клубочковою фільтрацією [86, 88]. Максимальна екскреція препарату відбувається в перші 30 хв після ін'єкції [30]. Тому динамічні дослідження в цей період дозволяють отримати зображення нирок і оцінити їх фільтраційно-евакуаторну функцію [89]. За 2 год системою сечовиділення екскретується понад 30 % РФП [88, 90]. Їх активність на одне дослідження для дорослих — 185–370 МБк (5–10 мКі), для дітей — 1,5–2 МБк/кг (0,04–0,054 мКі/кг). Мінімальна активність — 18,5 МБк (0,5 мКі) [88, 90–94]. Фірми-виробники препаратів: MDP, PYRO — «Polatom» (Польща); Пірфотех, Технефор — «Диамед» (Росія); ТСК-7; ТСК-14 — «CIS» (Франція); Medronate II — «Amersham» (Англія).

РФП з кірковим механізмом фіксації

^{99m}Tc -ДМСО (2,3-димеркаптосукцинатацтова кислота), похідна тіолів-тіоспиртів (меркаптонів) [95], використовується для радіонуклідної ангіографії нирок [96], статичної сцинтиграфії та ОФЕКТ у пацієнтів із патологією сечовидільної системи [97–99]. Такі дослідження дозволяють оцінити анатомо-топографічні особливості нирок [100, 101], кількість паренхіми, що функціонує, та відносну ниркову функцію [102–104]. Після внутрішнього введення ДМСО виводиться з крові за двома експонентами: перша — протягом 8 хв (клубочкова фільтрація) та друга — до 9 год. (накопичення в клітинах проксимальних канальців нефрону) [105]. Кров повільно очищується від РФП унаслідок значного зв'язування ДМСО з білками плазми (91 %) [106]. Від 40 до 50 % введеної активності фіксується в нирках через 2 год. [107, 108]. Від 4 до 8 % РФП протягом 1-ї години елімінуються клубочками нирок, а в наступні 3–4 год. — ще близько 15–30 % [109]. Оптимальний час

отримання зображень — 4–6 год. після ін'єкції [110]. За цей час ДМСО фіксується також у печінці (5 %), селезінці (2 %) та кісткових метафізах росту (1,4 %) [111]. Препарат має два стереоізомери: ДМСА (С1) та ДМСА (С2) [112]. Активність РФП на одне дослідження для дорослих — 185 МБк (5 мКі), для дітей — 1,85 МБк/кг (0,05 мКі/кг) [40, 113]. Мінімальна активність — 10,5 МБк (0,3 мКі) [114–116]. Фірми-виробники препаратів: DMSA — «Polatom» (Польща), «Amersham» (Англія), Технемек — «Диамед» (Росія), ТСК-12 — «CIS» (Франція).

^{99m}Tc -глюкогептонат — складний ефір глюкози та спирту гептанолу $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2\text{OH}$. Глюкогептонат — гетероцид (речовина, в якій глікозильна частина молекули зв'язана через атом кисню або сірки та азоту з радикалом органічної сполуки, яка не є цукром і називається аглікогеном) [22]. Елімінація РФП складається з двох етапів: гломерулярної фільтрації (80–90 %) та кіркової фіксації (10–20 %) [37, 117]. Оптимальний час отримання зображень ниркової паренхіми 1–2 год. після ін'єкції [38, 40, 118, 119]. Активність РФП на одне дослідження для дорослих — 370–555 МБк (10–15 мКі), для дітей — 2–3,7 МБк/кг (0,05–0,1 мКі/кг). Мінімальна активність — 74 МБк (2 мКі) [40]. Фірми-виробники препаратів: цитратех — «Диамед» (Росія), ТСК-17 — «CIS» (Франція).

Розробка та випробування нових РФП

Протягом останніх 10 років проводився активний пошук нових РФП для дослідження нирок. Серед препаратів з канальцевим механізмом елімінації в літературних джерелах були представлені 4 РФП [120–123]:

^{99m}Tc -САМІ (карбоксиметилізоціанід) має в складі шість карбокських груп, які є субстратами рецепторів органічних кислот при трубчастій екскреції препарату. Розглядався як альтернативний аналог ^{99m}Tc -МАГЗ [120]. Однак фармакодинамічні характеристики ^{99m}Tc -САМІ були менш привабливими, ніж у ^{99m}Tc -МАГЗ, тому подальші дослідження не проводилися;

$^{99m}\text{Tc-SG}$ (саліцилгліцин). Були проведені дослідження аналогів ортоїодогіпурану, мічених ^{99m}Tc (альфа-, орто- та метегідроксигіпуратів, саліцилдигліцину і саліцилтригліцину) [121]. Найбільш привабливі фармакодинамічні параметри виявив ортогідроксигіпурат (саліцилгліцин), який за характеристиками і ступенем фіксації в нирках був подібним до $^{99m}\text{Tc-DMCO}$;

$^{99m}\text{Tc-HAG3}$ (гідроксіяцетилтригліцин). Аналог MAG3 . Фіксація білками плазми в $^{99m}\text{Tc-HAG3}$ подібна до гіпурану і становить 60 %. На відміну від останнього, має швидшу елімінацію, менший відсоток фіксації в гепатобілярній системі, просте маркірування технієм [122];

$^{99m}\text{Tc-CYSG3}$ (цистеїнтригліцин) — похідний від MAG3 . У $^{99m}\text{Tc-CYSG3}$ група меркаптоацетила замінена на цистеїн; має два стереоізомери: D та L. Фармакодинамічні характеристики цього РФП подібні до $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ [123], що дозволяє пропонувати його до клінічного використання у найближчий час.

Перспективною заміною $^{99m}\text{Tc-ДТПО}$ може бути **$^{99m}\text{Tc-ВРНА}$** (N,N-аміноетил пропанедіамін гексаоцтова кислота) [124]. За даними авторів, характеристики цього РФП привабливіші порівняно з $^{99m}\text{Tc-ДТПО}$, у нього більший відсоток елімінації та двоекспонентний характер екскреції.

Пошук нових РФП тривалої кіркової фіксації проводився з урахуванням основних недоліків $^{99m}\text{Tc-DMCO}$ та глюкогептонату. Були вивчені характеристики таких препаратів [125–129]:

$^{99m}\text{Tc-DIOL}$ (1,2-дигідроксипропіл-1-фосфонова кислота). Максимальна концентрація РФП у нирках відзначалася вже на 5-й хв [125]. Протягом перших 5 хв у сечовому міхурі реєструвалося 12 % РФП, а через 30 хв — 70 %. Протягом 1 год. 6 % $^{99m}\text{Tc-DIOL}$ стійко фіксується в нирках, що дозволяє використовувати цей препарат для відображення ниркової паренхіми. Характеристики $^{99m}\text{Tc-DIOL}$ подібні до таких ^{99m}Tc -глюкогептонату;

$^{99m}\text{Tc-2GAM}$ (комплекс бідентату-N, хелату CN (меркаптоацетил) амінооцтової

кислоти) має характеристики, подібні до $^{99m}\text{Tc-DMCO}$, але швидшу ниркову фіксацію протягом першої години після ін'єкції. Протягом 2 год. 50 % РФП виводиться до сечового міхура [126]. Недолік: від 2 до 5 % препарату фіксується печінкою;

$^{99m}\text{Tc-декстран}$. Його характеристики подібні до таких у ^{99m}Tc -глюкогептонату. ^{99m}Tc -декстран має дві експоненти виведення: першу — гломерулярну фільтрацію; другу — кіркову фіксацію [127]. Максимальна концентрація в нирках спостерігається через 40–60 хв;

$^{99m}\text{Tc-VIG}$ (бігуанід) вважають найбільш перспективною альтернативою $^{99m}\text{Tc-DMCO}$ [128]. Це хелатний комплекс із 3 основними ізомерами: N1 субстанцією етану (DMVig), фенілу (Pbig) та фенетилу (PEVig) [129]. Вивчення фармакодинамічних властивостей $^{99m}\text{Tc-Vig}$ підтвердило його явні ниркові й сечовидільні профілі. Цей РФП має вдвічі більший відсоток фіксації в нирках порівняно з $^{99m}\text{Tc-DMCO}$.

Література

1. Moran J.K. // *Semin. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 29, № 2. — P. 91–101.
2. Романенко В.А. Радіонуклідні методи дослідження сечової системи // *Променева діагностика — К.: ОРБІС*, 1998. — С. 474–484.
3. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. *Медицинская радиология: Учеб. для студентов медвузов.* — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
4. Russel C.D., Dubovsky E.V. // *J. Nucl. Med.* — 1989. — Vol. 30. — P. 2053–2057.
5. Fine E.J., Blafox M.D. // *Am. J. Hypertens.* — 1991. — Vol. 4. — P. 716–720.
6. Blafox M.D., Aurell M., Bubeck B. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37. — P. 1883–1890.
7. Prigent A., Cosgriff P., Gates G.F. et al. // *Semin. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 29, № 2. — P. 146–159.
8. Piepsz A., Blafox M.D., Gordon I. et al. // *Ibid.* — P. 160–174.
9. Blafox M.D., Aurell M., Bubeck B. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, № 11. — P. 1883–1890.
10. Френкель В.Х., Кацыф А.М. // *Мед. радиол.* — 1970. — № 8. — С. 30–34.
11. Георгеску Б., Браслэ И. *Радиоизотопная диагностика в клинике.* — Бухарест: Меридиане, 1967. — С. 243–264.
12. Hauser W., Atkins H.L., Nelson K.G. // *Radiol.* — 1970. — Vol. 94. — P. 679.
13. Kircher P.T., James A.E., Reba R.C., Wagner N.H. // *Ibid.* — 1970. — Vol. 114. — P. 655.
14. Brookman V.A., Williams C.M. // *J. Nucl. Med.* — 1975. — Vol. 11. — P. 234.
15. Mandell G.A., Egli D.F., Gilday D.L. et al. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1650–1654.
16. O'Reilly P., Ayrell M., Britton K. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 37. — P. 1872–1876.
17. Bormans G., Cleynhens B., Jose D. et al. // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.* — 1990. — Vol. 17, № 5. — P. 499–506.
18. Василев В.П. // *Соров. образоват. журн.* — 1996. — № 4. — С. 39–44.

19. Лидин Р.А., Молочко В.А., Андреева Л.Л. Химические свойства неорганических веществ: Учеб. пособие для вузов. — 2-е изд. — М.: Химия, 1997. — 480 с.
20. Степин Б.Д., Цветков А.А. Неорганическая химия: учеб. для хим. и хим.-технол. спец. вузов. — М.: Высш. шк., 1994. — 608 с.
21. Зеленин К.Н. Химия: Учеб. для мед. вузов. — СПб.: Спец. лит.-ра, 1997.
22. Eshima D., Taylor A. Jr. // *Semin. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 22, № 2. — P. 61–73.
23. Bubeck V., Brandau W., Weber E. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 31, № 8. — P. 1285–1293.
24. Verbruggen Am., Nosco Dl., Van Nerom Cg. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 33, № 4. — P. 551–557.
25. Van Nerom Cg., Bormans Gm., De Roo Mj. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 20, № 9. — P. 738–746.
26. Kabasakal L. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 27, № 3. — P. 351–357.
27. Lipowska M., Hansen L., Xu X. et al. // *Inorg. Chem.* — 2002. — Vol. 41. — P. 3032–3041.
28. Eshima D., Eshima L., Hansen L. et al. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2077–2082.
29. Каюков И.Г., Эмануэль В.Л., Юшкевич Г.А. // *Урол. и нефрол.* — 1985. — № 6. — С. 58–61.
30. Синюта Б.Ф. // *УРЖ.* — 1999. — Т. XVII, вып. 4. — С. 465–468.
31. Применение радиоактивных нуклидов в клинических исследованиях / Под ред. Р.И. Габуния. — М.: Атомиздат, 1979. — 264 с.
32. Руководство для врачей, направляющих пациентов на радиологическое исследование: Критерии выбора метода изображения. — Изд. 4-е. — К.: АТ «Мед. Укр.», 2000. — 102 с.
33. De Sadeleer C., Bossuyt A., Goes E., Piepsz A. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, № 8. — P. 1346–1349.
34. Heruas Benito I., Marti Vidal F.J., Alonso Monfort J. et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl.* — 2001. — Vol. 20, № 7. — P. 517–524.
35. Porn U., Rossmuller B., Alalp S. et al. // *Nuklearmed.* — 2001. — Vol. 40. — № 4. — P. 107–110.
36. Sfakianakis G.N., Georgiou M.F. // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 38, № 3. — P. 478–483.
37. Клиническая рентгенодиагностика: Рук-во: В 5 т. — Т. 4. Радионуклидная диагностика / Под ред. Г.А. Зедгендзе / АМН СССР. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.
38. Deise Mara M.M., Maria L.G., Rosimeire S.F. et al. // *J. of Nucl. Med. Technol.* — 2000. — Vol. 28, № 4. — P. 271–274.
39. Rachael Moorin // *Ibid.* — 2001. — Vol. 29, № 1. — P. 22–29.
40. ACR Standard Book by the Committee on Standards of the Commission on Nuclear Medicine / Renal Scintigraphy, 1999. — P. 481–484.
41. Лопаткин Н.А., Глейзер Ю.Я., Мазо Е.Б. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. — М.: Медицина, 1977. — 320 с.
42. Nordyke R., Tonpchen A. // *J. Amer. Med. Assoc.* — 1963. — Vol. 183, № 6. — P. 440–445.
43. Itoh K. // *Ann. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 15, № 3. — P. 179–190.
44. Fukuchi M., Ishimura J., Komatani A. et al. // *Hinyokika Kyo.* — 1990. — Vol. 3. — P. 371–382.
45. Hansen L., Marzilli L.G., Eshima D. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1994. — Vol. 35, № 7. — P. 1198–1205.
46. Gordon I., Anderson P.J., Orton M., Evans K. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 32, № 9. — P. 1704–1708.
47. Akahira H., Shirakawa H., Shimoyama H. et al. // *J. of Nucl. Med. Technol.* — 1999. — Vol. 27, № 1. — P. 32–37.
48. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. // *J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 40, № 6. — P. 972–976.
49. Shirakawa S., Tamaki N., Torizuka T. et al. // *Kaku Igaku.* — 1994. — Vol. 31, № 8. — P. 977–983.
50. Akahira H. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 33, № 11. — P. 1227–1237.
51. Westhoff A., Meyer I., Meyer-Lindenberg A. // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* — 1996. — Vol. 103, № 5. — P. 187–192.
52. De Sadeleer C., De Boe V., Keuppens F. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1994. — Vol. 21, № 3. — P. 223–227.
53. Bubeck V., Brandau W., Weber E. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 31, № 8. — P. 1285–1293.
54. Eshima D., Taylor A. Jr. // *Semin. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 22, № 2. — P. 61–73.
55. Chen F., Decristoforo C., Rohrbacher B., Riccabona G. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 20, № 4. — P. 334–338.
56. Noll B., Johannsen B., Spies H. // *Nucl. Med. Biol.* — 1995. — Vol. 22, № 8. — P. 1057–1062.
57. Hnatowich D.J., Chang F., Lei K. et al. // *Appl. Radiat. Isot.* — 1997. — Vol. 48, № 5. — P. 587–594.
58. Lepej J., Svitac J., Kliment J. et al. // *Cesk. Pediatr.* — 1990. — Vol. 45, № 3. — P. 134–137.
59. Kengen R.A., Meijer S., Beekhuis H., Piers D.A. // *J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 32, № 9. — P. 1709–1712.
60. Lythgoe M.F., Gordon I., Anderson P.J. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1994. — Vol. 21, № 12. — P. 1333–1337.
61. Muller-Suur R., Muller-Suur C. // *J. Nucl. Med.* — 1989. — Vol. 30, № 12. — P. 1986–1891.
62. Russell C.D., Taylor A., Eshima D. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 30, № 12. — P. 1955–1959.
63. Shattuck L.A., Eshima D., Taylor A.T. et al. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 35, № 2. — P. 349–355.
64. Chatterjee M., Majumder A., Iyer P. et al. // *Nucl. Med. Biol.* — 1996. — Vol. 23, № 7. — P. 867–872.
65. Alberto J.A., Hassan B.S., Kirk D.M. et al. // *J. Nucl. Med. Technology.* — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 18–20.
66. Ikekubo K., Hino M., Ito H. et al. // *Kaku Igaku.* — 1993. — Vol. 30, № 5. — P. 507–516.
67. Torizuka K., Ishibashi A., Ikekubo K. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 30, № 11. — P. 1379–1392.
68. Tabuchi K., Adachi I., Doi K. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 36, № 1. — P. 15–22.
69. TechneScan MAG3 Kit for the Preparation of Technetium ^{99m}Tc-Mertiatide, 1997.
70. Инструкция по изготовлению и применению ТЕХНЕМАГА-99mTc. Приказ МЗ РФ № 128 от 30.04.1997 г.
71. Eshima D., Eshima L., Hansen L. et al. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2077–2082.
72. Taylor A., Hansen L., Eshima D. et al. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 38, № 5. — P. 821–826.
73. Verbruggen Am., Nosco Dl., Van Nerom Cg. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 33, № 4. — P. 551–557.
74. Van Nerom Cg., Bormans Gm., De Roo Mj., Verbruggen Am. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 20, № 9. — P. 738–746.
75. Kabasakal L., Atay S., Vural V.A. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 36, № 8. — P. 1398–1403.
76. Ozker K., Onsel C., Kabasakal L. et al. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 35, № 5. — P. 840–845.
77. Zestaw do otrzymania kompleksu ^{99m}Tc-EC. Dzial Produkcji Radiofarmaceutykow, 1997.
78. Laznickova A., Laznicek M., Richter R., Kvetina J. // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.* — 1989. — Vol. 8. — P. 765–770.
79. Chou Y.H., Hsu C.P. // *Urol. Int.* — 1991. — Vol. 46, № 2. — P. 126–128.
80. Waller D.G., Fleming J.S., Ramsey B., Gray J. // *Postgrad. Med. J.* — 1991. — Vol. 67. — P. 42–46.
81. Galli G., Rufini V., Meduri G. et al. // *J. Nucl. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 38, № 4. — P. 556–565.
82. ^{99m}Tc-diethylenetriaminopentaacetic acid – DTPA (ТСК-6): Instructions for use of the kit. — CIS international, 1988.
83. Инструкция по изготовлению и применению ПЕНТАТЕХА-^{99m}Tc.: Приказ МЗ СССР № 624 от 25.06.1982 г.
84. Itoh K., Asano Y., Kato C. et al. // *Kaku Igaku.* — 1990. — Vol. 27, № 3. — P. 237–242.
85. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-DTPA. Instruction for use. — Polatom, 1999.
86. Милько В.И., Москаленко Н.И., Багдасарова И.В. и др. // *Клин. рентгенол. и радиол.* — 1990. — Вып. 21. — С. 83–86.
87. Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. / Под ред. С. Клара. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.

88. ^{99m}Tc-Pyrophosphate (Sn) (ТСК-7): Instructions for use of the kit. — CIS international, 1987.
89. Багдасарова И.В., Милько В.И., Иванов Д.Д. и др. // *Клин. рентгенол. и радиол.* — 1991. — Вып. 22. — С. 84–87.
90. ^{99m}Tc-Methylenediphosphonate (Sn) (ТСК-14): Instructions for use of the kit. — CIS international, 1987.
91. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-Pyrophosphate: Instruction for use. — Polatom, 2000.
92. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-MDP: Instruction for use. — Polatom, 2000.
93. Инструкция по изготовлению и применению ТЕХНЕФОР-^{99m}Tc. — Приказ МЗ СССР № 931 от 05.08.1987 г.
94. Инструкция по изготовлению и применению ПИРФОТЕХ-^{99m}Tc: Приказ МЗ СССР № 507 от 17.04.1985 г.
95. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-DMSA. Instruction for use. — Polatom, 2000.
96. Bunce C.J., Godley M.L., Snell M.E. // *Nucl. Med. Comm.* — 1994. — Vol. 15, № 7. — P. 511–514.
97. De Sadeleer C., Bossuyt A., Goes E., Piepsz A. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, № 8. — P. 1346–1349.
98. Cooper J.A., McCandless B.K. // *J. of Nucl. Med. Technol.* — 1999. — Vol. 27. — P. 127–131.
99. Groshar D., Gorenberg M. // *J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 40. — P. 56–59.
100. Pusuwan P., Reyes L., Gordon I. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, № 5. — P. 483–488.
101. Lin E., Connolly L.P., Zurakowski D. et al. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 41, № 10. — P. 1632–1635.
102. Prais V., Zakko S., Mrhac L., Parikh Y. // *Nucl. Med. Commun.* — 1994. — Vol. 15, № 2. — P. 110–113.
103. Durand E., Prigent A. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, № 6. — P. 727–730.
104. Porn U., Rossmuller B., Alalp S. et al. // *Nuklearmed.* — 2001. — Vol. 40. — № 4. — P. 107–110.
105. Maneval D.C., D'Argenio D.Z., Wolf W. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 16, № 1. — P. 29–34.
106. de Lange M.J., Piers D.A., Kosterink J.G. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1219–1223.
107. Koide H., Yonekura Y., Konishi J. // *Kaku Igaku.* — 1990. — Vol. 2. — P. 139–142.
108. Moorin R. // *J. of Nucl. Med. Technol.* — 2001. — Vol. 29. — P. 22–29.
109. Muller-Suur R., Gutsche H.U. // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol. 9. — P. 1654–1658.
110. Flower M.A., Meller S.T., Chittenden S.J. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 1995. — Vol. 16, № 7. — P. 572–574.
111. Evans K., Lythgoe M.F., Anderson Pj. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 8. — P. 1331–1335.
112. Garcia Domenech R., Abril Mendez O. et al. // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. [A].* — 1989. — Vol. 40, № 6. — P. 536–538.
113. Morris S.C., Chittenden S.J., Rivens I. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 1995. — Vol. 16, № 7. — P. 566–571.
114. Инструкция по изготовлению и применению ТЕХНЕМЕК-^{99m}Tc: Приказ МЗ СССР № 263 от 20.04.1989 г.
115. ^{99m}Tc-DMSA (ТСК-12): Instructions for use of the kit. — CIS international, 1987.
116. Kit for the preparation of ^{99m}Tc-DMSA: Instruction for use. — Polatom, 2000.
117. Swanson D.P., Chilton H.M. *Pharmaceutical in Nuclear Imaging.* — New York, 1990.
118. Robin G.W., Guy H.N. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 24. — P. 557–570.
119. *Textbook of Radiopharmacy / Ed. C.D. Sampson, Gordon and Breach Science Publishers, New York, 1994.*
120. Verdera S., Lopez J.J., Tagle R. et al. // *J. Nucl. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 4, Suppl 1. — P. 79–85.
121. Fukuoka M., Kiyohara T., Kobayashi T. et al. // *Nucl. Med. Biol.* — 1995. — Vol. 2. — P. 181–191.
122. Vanbilloen H.P., Dezutter N.A., Cleynhens B.J., Verbruggen A.M. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 24. — P. 1374–1379.
123. Cleynhens B., Adriaens P., Boonen C. et al. // *J. Nucl. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 38, Suppl 1. — P. 69–74.
124. Liu G., Zhang C., Liu F. et al. // *Nucl. Med. Biol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 399–404.
125. Castanheira I., Sawas-Dimopoulou C., Paulo A. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 3. — P. 279–285.
126. Gianolli L., Dosio F., Matarrese M. et al. // *Ibid.* — 1996. — Vol. 8. — P. 927–933.
127. Bhatnagar A., Singh A.K., Babbar A. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 1997. — Vol. 6. — P. 562–566.
128. Neves M., Dormehl I., Kilian E. et al. // *Nucl. Med. Biol.* — 2000. — Vol. 6. — P. 593–597.
129. Neves M., Gano L., Ribeiro M.J. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 1. — P. 79–83.

Надходження до редакції 15.09.2003.

Прийнято 29.09.2003.

Адреса для листування:
Кундін Валерій Юрійович,
НМУ ім. О.О. Богомольця, пр-т Перемоги, 34, Київ,
03057, Україна