

Т. В. Налапко¹, В. Г. Скворцов¹, Ю. Я. Харитонов², Н. Б. Эпштейн³**РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР)**¹ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, Россия;² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия;³ Обнинский государственный технический университет атомной энергетики, Обнинск, Россия

В данном обзоре приведен краткий исторический очерк поэтапного развития радиофармпрепаратов (РФП) для радионуклидной диагностики костной патологии. Показаны преимущества РФП на основе дифосфонатов, меченных ^{99m}Tc.

Ключевые слова: радиофармпрепараты, костная патология, радионуклидная диагностика.

Радиоактивные изотопы и меченые соединения с середины XX века получили широкое распространение в медико-биологических исследованиях и в клинической практике для изучения различных процессов жизнедеятельности организма, распознавания различных заболеваний. Внедрение радиоизотопных методов в онкологическую практику открыло новые возможности диагностики, основными задачами которой стали: выявление первичного очага злокачественной опухоли, определение распространённости поражения, раннее обнаружение рецидивов и метастазов злокачественной опухоли, определение эффекта противоопухолевой терапии, оценка функционального состояния различных органов и систем для реабилитации больного с онкологическим заболеванием [1, 2].

Благодаря разнообразию радионуклидов и большому количеству “транспортных средств”, доставляющих изотоп к органу-мишени, сегодня можно изучать любую систему организма.

Диагностика с использованием радиофармацевтических препаратов (РФП) позволяет обнаружить нарушения деятельности органов намного раньше анатомических изменений, выявляемых другими диагностическими тестами (рентген, компьютерная и ЯМР-томография, УЗИ). Такая ранняя диагностика позволяет осуществить раннее лечение, когда оно наиболее эффективно и возможен благоприятный прогноз, что особенно важно при онкологических и других заболеваниях.

К важным преимуществам радионуклидного метода по сравнению с рентгеновским относятся его безопасность, низкие лучевые нагрузки на органы и организм исследуемого, более высокая разрешающая способность, возможность его использования у пациентов с индивидуальной непереносимостью рентгеноконтрастных препаратов [2].

Простота, скорость, безболезненность, надежность диагностики с помощью РФП заслужили всеобщее признание.

РФП для диагностики костной патологии должен отвечать следующим требованиям [3, 4]: быть нетоксичным (здесь подразумевается не только химическая безвредность препарата, но и степень лучевой нагрузки на организм пациента); характеризоваться высокой тропностью (не менее 30 %) к костной ткани. Излучение изотопа должно обладать оптимальной энергией для наиболее эффективной детекции современными радиодиагностическими приборами. РФП должен подвергаться биологическому

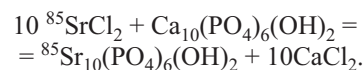
разложению и выведению из организма в течение определенного (воспроизводимого) времени; быть стерильным и апиrogenным, недорогим и доступным.

Известно, что минеральная часть кости представляет собой кристаллы оксиапатита, элементарная ячейка которого содержит структурную единицу $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [5, 6]. Он обладает способностью обмениваться ионами с окружающими его тканевыми жидкостями, поэтому для получения изображения скелета первоначально использовали изотопы в “чистом виде” без носителя (комплексобразователя). Это были соединения ³²P, ⁴⁵Ca, ⁴⁷Ca, ⁸⁵Sr, ^{87m}Sr, ⁹⁰Sr, ^{135m}Ba, ¹⁴⁰Ba, ¹⁸F — элементов, имеющих сродство к костной ткани.

Первоначально единственным методом определения опухолей костей считался метод радиофосфорной диагностики, который основан на определении процентного накопления ³²P в опухоли по сравнению со здоровой тканью. Постепенно от его применения отказались, поскольку недостатком радиофосфорной диагностики является то, что отрицательный результат не исключал наличия злокачественного процесса. Применение ³²P для исследований при поражении костной ткани ограничено из-за невозможности регистрации β-излучения радиофосфора на глубине более 0,6 – 0,8 см от поверхности тела (известно, что саркомы обычно располагаются глубже 1 см от поверхности кожи), поэтому невозможно измерение радиоактивности отдельных костей скелета, окруженных мышечно-жировым слоем. Было также установлено, что данный изотоп характеризуется повышенной тропностью к половым клеткам, что приводит в дальнейшем к их мутации [7].

⁴⁵Ca, ⁴⁷Ca, ⁹⁰Sr не получили широкого клинического применения ввиду неудовлетворительных физических параметров: периода полураспада в несколько месяцев или даже лет; ⁴⁷Ca – “жесткий” γ-излучатель с энергией 1,3 кэВ, что создает существенные трудности для коллимации.

Стронций-85 является аналогом кальция в метаболизме костной ткани:



⁸⁵Sr является моноэнергетическим γ-излучателем с энергией 0,513 кэВ, что не создает трудностей для коллимации; препарат нетоксичен; высокая концентрация изотопа в кости дает возможность получить информацию о

патологическом очаге. Однако длительный период полураспада изотопа ($T_{1/2} = 64$ дня) ограничивает повторное введение изотопа, что иногда необходимо для уточнения диагноза. Также большое количество ^{85}Sr находится в крови и мягких тканях во время исследования, что обуславливает высокую лучевую нагрузку на организм и затрудняет трактовку результатов. Эти свойства ^{85}Sr ограничили его применение для целей клинической диагностики [8].

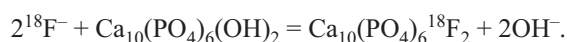
$^{87\text{m}}\text{Sr}$ также не применяется для диагностики в связи с высоким фоном тела пациента в первые сутки после введения изотопа и очень малым периодом полураспада $^{87\text{m}}\text{Sr}$, что не позволяет получать легко интерпретируемые результаты исследования [9].

Не получили распространения для использования в медицинских целях изотопы ^{140}Ba и $^{135\text{m}}\text{Ba}$ в связи с их высокими токсичностью и стоимостью.

Изотоп галлия-67 не получил широкого применения из-за жесткого γ -излучения ($\approx 1,3$ МэВ) и проблем с коллимированием излучения. Недостатком РФП с этим изотопом — ^{67}Ga -цитрата — сводятся к тому, что он, не являясь остеотропным, не обладает необходимой специфичностью к костной ткани вообще, что ведет к большому числу ошибочных заключений при его использовании [9].

Недостатком использования указанных изотопов является то, что они мало пригодны для целей визуализации скелета, поскольку при внутривенном введении накапливаются не только в кости, но и в окружающих мягких тканях, а также во всех внутренних органах (преимущественно в толстом кишечнике), что не может обеспечить получение контрастного изображения из-за высокого тканевого фона. Также перечисленные изотопы обладают высокой энергией γ -излучения, длительным периодом полувыведения и, как следствие, относительно высокими поглощенными дозами. Эти радионуклиды применялись, в основном, в 60–70-х годах XX века и упоминание о них имеет в основном историческое значение.

Позже для диагностики костной патологии стали использовать позитрон-излучающий изотоп ^{18}F [10, 11]. Атомы этого изотопа замещают гидроксильные группы в структуре гидроксиапатита костной ткани, сходные с атомами фтора по размеру [12]:



Этот радионуклид обладает высокой тропностью к костной ткани, однако он имеет короткий период полураспада ($T_{1/2} = 110$ мин), “жесткую” энергию γ -излучения (510 кэВ), сравнительно высокую стоимость. Всё это в целом затрудняет использование данного изотопа, хотя иногда ^{18}F применяется в диагностике костной патологии [13, 14].

В настоящее время технеций-99м ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), легко получаемый из генератора $^{99\text{m}}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, является почти идеальным радионуклидом для сцинтиграфии кости благодаря “мягкому” γ -излучению с энергией 140 кэВ и короткому периоду полураспада — 6,01 ч, но достаточному для проведения диагностической процедуры, поскольку накопление РФП в костях составляет около 3 ч.

Впервые генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ был сконструирован в конце 1950 г. в Брукхевенской национальной лаборатории в США. В современной радионуклидной диагностике бо-

лее 80 % процедур выполняются с препаратами, получаемыми на основе генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$, благодаря низкой радиотоксичности $^{99\text{m}}\text{Tc}$, оптимальному для исследования периоду полураспада, удобному для регистрации излучению.

Для того чтобы РФП с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ поглощался костной системой, а не накапливался в щитовидной железе, слюнных железах, желудке, а также в мягких тканях (так происходит с пертехнетатом натрия, $^{99\text{m}}\text{Tc}$), необходимо использовать “транспортное средство” для изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$, имеющее сродство к костной ткани.

Принимая во внимание структуру гидроксиапатита, предложено использовать поли- и пирофосфаты в качестве носителя радиоактивной метки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [15, 16]. В работе [15] использовали полифосфаты, а в другом исследовании [16] — пирофосфаты, но накопление этих соединений в кости было невысоким из-за гидролиза связи Р-О-Р пирофосфатазой *in vivo*. Полифосфаты подвержены как химическому гидролизу *in vitro*, так и гидролизу связи Р-О-Р пирофосфатазой *in vivo* [17]. Кроме того, при получении полифосфатов сложно провести синтез с получением постоянного числа фосфатных групп в молекуле полифосфата. Поэтому очевидно, что использование поли- и пирофосфатов в качестве транспорта для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ не оптимально. Вскоре был найден путь решения этой проблемы.

Ряд авторов [18–21] предложили использовать синтетические аналоги неорганического пирофосфата — дифосфоновые кислоты (или их соли). Дифосфонаты отличаются от пирофосфатов тем, что атом кислорода у них заменен на атом углерода (Р-С-Р). Благодаря этой особенности структуры дифосфонаты химически стабильны *in vitro*, устойчивы к ферментативному гидролизу пирофосфатазой *in vivo*. Кроме этого, наличие углерода в группы Р-С-Р позволяет при разнообразной замене боковых цепей синтезировать дифосфонаты с различными биологическими свойствами. Таким образом, структура дифосфонатов обеспечивает их селективное накопление в костной ткани и метаболическую стабильность, поэтому накопление дифосфонатов в скелете выше, чем у пирофосфатов.

Эксперименты с целью нахождения оптимального лиганда для остеотропных препаратов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и исследования связи между структурой лиганда и биологическим поведением соответствующего препарата проводились рядом исследователей [19, 22–24]. Наибольшее предпочтение все авторы отдают лигандам на основе метилendifосфоновой кислоты (МДФ), гидроксиэтилиденидифосфоновой кислоты (ОЭДФ) или окса-бис-(этиленнитрило)тетраметилendifосфоновой кислоты (оксабифор), на основе которых приготавливаются практически все выпускаемые в настоящее время реагенты для получения остеотропных препаратов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В настоящее время российские клиники используют 2 отечественных препарата с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для диагностики костей, выпускаемые предприятием ООО “Диамед” (Россия). Основой одного препарата является пирофосфат (“Пирфотех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ”), а другого — оксабифор (“Технефор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ”). Эти препараты применяют для сцинтиграфии и скеннирования скелета с целью определения в нем патологических изменений различной этиологии (первичные и метастатические опухоли, остеомиелит, костно-суставной

туберкулез и др.). Накопление этих радиофармпрепаратов в костях — около 30–40 % от введенного количества.

Несмотря на недостатки РФП на основе пирофосфата (невысокое накопление этих соединений в костях из-за гидролиза связи Р-О-Р), они до сих пор находят применение в радиоизотопной диагностике, поскольку помимо скеннирования скелета их применяют для скинтиграфического выявления острого инфаркта миокарда, при дифференциальной диагностике опухолей яичников, для мечения эритроцитов *in vivo* при радионуклидной вентрикулографии, а также для определения объема циркулирующей и депонированной крови (ОЦК и ОДК). Зарубежными аналогами “Пирфотех, ^{99m}Tc ” являются препараты: “ТСК-7” (CIS, Франция), “Technescan РУР” (Вук-Mallinckrodt, Голландия), “Тесерфос” (Hoechst, Германия); “Phygon” (Венгрия).

В настоящее время для радиоизотопной диагностики костей за рубежом используют РФП с ^{99m}Tc преимущественно на основе МДФ и ОЭДФ, например, “ТСК-14” (CIS, Франция), MDP (Amersham, Великобритания) и другие (на основе МДФ), “ТСК-21” (CIS, Франция), “Osteoscan” (Proctor & Gamble, США) и другие (на основе ОЭДФ). Однако до настоящего времени российские клиники не имеют аналогичных отечественных препаратов для этих целей.

В Медицинском радиологическом научном центре РАМН (г. Обнинск) разработан и прошел доклинические испытания новый отечественный РФП и реагент для его приготовления “ОЭДФ, ^{99m}Tc ” для диагностики заболеваний костной системы. Было установлено, что препарат “ОЭДФ, ^{99m}Tc ” обладает высокой степенью тропности к костной ткани (в костях накапливается около 60 % РФП) и может быть использован для радионуклидного исследования костной ткани. В настоящее время документы на данный препарат проходят государственную экспертизу и регистрацию в установленном порядке с целью получения разрешения на медицинское применение.

Таким образом, в настоящее время наилучшим “транспортным” средством для ^{99m}Tc в РФП для диагностики костной системы являются фосфоновые кислоты или их соли (такие как МДФ, ОЭДФ и другие) благодаря их сродству к костной ткани и высокой комплексообразующей способности в отношении большого числа катионов, в том числе и технеция. По-видимому, возможным направлением создания более эффективных РФП для указанной цели является увеличение степени накопления РФП в костях, для чего необходим дальнейший поиск оптимального лиганда для ^{99m}Tc . Проблема химической безопасности диагностических РФП не стоит, поскольку препараты имеют минимальное фармакологическое действие в организме, т.к. используются, как правило, одно-

кратно и в следовых количествах. Проблема радиационной безопасности для пациентов, которым вводят препараты с ^{99m}Tc , минимальна благодаря его уникальным свойствам, упомянутым ранее в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Л. Петров, М. Н. Тихонов, О. Э. Муратов, *Атомная стратегия XXI*, № 12, 4–10, (2003).
2. C. Schiepers (ed.), *Diagnostic Nuclear Medicine*, Springer-Verlag, Inc., New York (2006).
3. G. B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Springer-Verlag, Inc., New York (2004).
4. P. F. Sharp, H. G. Gemmell, A. D. Murray (eds.), *Practical Nuclear Medicine*, Springer-Verlag, Inc., New York (2005).
5. Е. Л. Насонов, И. А. Скрипникова, В. А. Насонова, *Проблема остеопороза в ревматологии*, Стин, Москва, (1997), с. 429.
6. Б. С. Касавина, В. П. Торбенко, *Жизнь костной ткани*, Наука, Москва, (1979), с. 176.
7. Г. А. Зедгенидзе, Г. А. Зубовский, *Клиническая радиоизотопная диагностика*, Медицина, Москва, (1968), с. 368.
8. В. В. Шишкина, Д. С. Мечев, Э. Д. Чеботарева, В. В. Трацевский, *Радиоизотопная диагностика в онкологии*, Здоров'я, Киев (1981), с. 192.
9. Д. С. Мечев, Сб. науч. трудов “Радиофармацевтические препараты в онкологии”, Москва (1988), сс. 74–83.
10. M. Blau, R. Ganatra, M. A. Bender, *Semin. Nucl. Med.*, **2**(1) 31–33 (1972).
11. R. E. Ackerhalt, M. Blau, S. Bakshi, et al., *J. Nucl. Med.*, **15**(12), 1153–1157 (1974).
12. M. A. Davis, A. G. Jones, *Semin. Nucl. Med.*, **6**(1), 19–31 (1976).
13. A. V. Taira, R. J. Herfkens, S. S. Gambhir, A. Quon, *Radiology*, **243**(1), 204–211, (2007).
14. I. Rutten, J. E. Cabay, N. Withofs, et al., *J. Nucl. Med.*, **48**(5), 720–725 (2007).
15. G. Subramanian., J. G. McAfee, E. G. Bell, et. al., *Radiology*, **102**, 701–704 (1972).
16. R. Perez, Y. Cohen, R. Henry, et al., *J. Nucl. Med.*, **13**, 788–789 (1972).
17. A. J. Tofi, M. D. Francis, *J. Nucl. Med.*, **15**(2), 69–74 (1974).
18. Y. Yano, J. McRae, D. C. Dyke, et al., *J. Nucl. Med.*, **14**(2), 73–78 (1973).
19. G. Subramanian, J. McAfee, et al., *J. Nucl. Med.*, **16**(8), 744–755 (1975).
20. G. L. Dunson, J. S. Stevenson, C. L. Cole, et. al., *Drug. Intel. Clin. Pharm.*, **7**, 470–474 (1973).
21. G. Subramanian, J. McAfee, R.J. Blair, et al., *J. Nucl. Med.*, **16**(12), 1137–1143 (1975).
22. T. S. T. Wang, G. E. Mojdeni, R. A. Fawwas, et al, *J. Nucl. Med.*, **20**(10), 1066 (1979).
23. S. Unterspann, *Eur. J. Nucl. Med.*, **6**(1), 3–527 (1981).
24. В. М. Петриев, Е. Л. Афанасьева, В. Г. Скворцов, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(5), 3–10 (2008).

Поступила 20.03.08

RADIOPHARMACEUTICALS FOR RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS OF BONE PATHOLOGY

T. V. Nalapko¹, V. G. Skvortsov¹, Yu. Ya. Kharitonov², and N. B. Epstein³

¹ Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk, Russia;

² Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia;

³ Obninsk State Technical University for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia

This review gives a brief outline of the history of development of radiopharmaceuticals (RPH) for the radionuclide diagnostics of bone pathology. Advantages of the RPH based on ^{99m}Tc -diphosphonates are demonstrated.

Key words: Radiopharmaceuticals, bone pathology, radionuclide diagnostics