



Генеральный директор
компании «Фарм-Синтез»
**Тимофей Вячеславович
Петров**



Фармацевтическая компания «Фарм-Синтез» добилась лидирующего положения в области синтеза инновационных субстанций и современных готовых лекарственных средств. Освоены передовые технологии по производству депонированных форм, препаратов с контролируемым высвобождением, таргетной доставкой радиофармацевтических средств, промышленному выделению стереоизомеров и многие другие. Мы гордимся разработанными нами высокоэффективными препаратами для онкологии, неврологии, трансплантологии, абдоминальной хирургии, фтизиатрии, акушерства и гинекологии. Высокопрофессиональные учёные, химики, технологи, врачи, менеджеры – основа динамического развития компании. Ежегодно удваивается объём производства, растёт число выпускаемых препаратов. Мы сотрудничаем с ведущими научно-исследовательскими и лечебно-диагностическими центрами России, что позволяет создавать современные эффективные лекарственные средства, соответствующие мировым стандартам и востребованные практическим здравоохранением. Компания проводит активные исследования разработанных препаратов в клинической практике, расширяя области применения и разрабатывая оптимальные схемы и методы диагностики и лечения. Компания «Фарм-Синтез» – часть научного и экономического потенциала России.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕЗОСКАНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СЦИНТИГРАФИИ СКЕЛЕТА

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА

Резоскан, или ^{99m}Tc -золедроновая кислота — радиофармацевтический препарат (РФП) на основе бифосфоната последнего поколения (золедроновая кислота) для проведения сцинтиграфии скелета. Препарат используется для выявления очагов патологических изменений в скелете различного происхождения и распространённости: первичные и метастатические злокачественные опухоли, остеомиелит, костно-суставной туберкулез, артриты различного происхождения и т.д.[1]

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ^{99m}Tc -ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

В настоящее время для исследования костей используются исключительно меченые ^{99m}Tc фосфатные комплексы: ^{99m}Tc -PuP (пирофосфат), ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HEDP (этидронат), ^{99m}Tc -EDTMP (оксалифор), ^{99m}Tc -ZDA (золедроновая кислота). У всех этих соединений в качестве носителя используется фосфатные комплексы, но наибольший интерес

в радионуклидной диагностике скелета отводится дифосфонату последнего поколения — золедроновой кислоте (которая успешно применяется при лечении костных метастазов), меченой ^{99m}Tc . Золедроновая кислота обладает максимальной аффинностью к участкам повышенного метаболизма и ускоренной резорбции в костной ткани.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПРИГОДНОСТЬ

Функциональная пригодность радиофармацевтического препарата определяется следующими фармакокинетическими характеристиками[2]:

- накопление и распределение в организме
- тропность
- динамика выведения
- коэффициент дифференциального накопления (КДН)

Исследования фармакокинетики золедроновой кислоты, меченой ^{99m}Tc , показало, что для её распределения характерна выраженная остеотропность на фоне высокой скорости выведения из органов, тканей и всего тела. Пик концентрации препарата в ос-

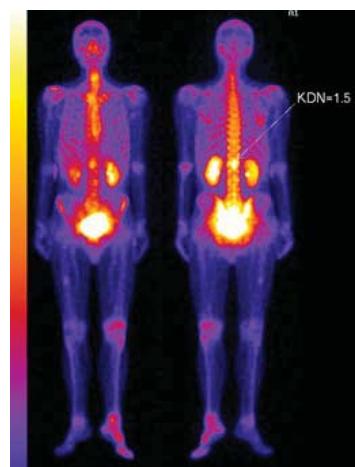


Рисунок 1. Значение коэффициента дифференциального накопления (КДН) — более 1,5 через 1 час (^{99m}Tc -золедроновая кислота).

новных органах и тканях, включая почки, наблюдается через 10 минут после введения. В мочевом пузыре пик концентрации отмечается через 1 час после введения. Максимум накопления препарата в скелете (до 40 % введенной активности) наблюдается через 1-2 часа после введения. Высокое накопление препарата в скелете сохраняется до 8-12 часов наблюдения.

Золедроновая кислота, меченная ^{99m}Tc , отличается высокой скоростью выведения. Уровень активности в крови после введения не превышает 1 % и уже на 4-5 минуте снижается до следовых значений. Через 1 час после введения, до 20 % препарата выводится из организма с мочой, наблюдается значительное снижение уровня изотопа в почках, печени, скелетных мышцах и во всём теле.

Особенности фармакокинетики золедроновой кислоты, меченной ^{99m}Tc , отличающейся быстрой скоростью выведения, на фоне высокой аффинности к участкам повышенного метаболизма и ускоренной резорбции в костной ткани, объясняют возможность проведения остеосцинтиграфии, уже через 1 час после введения, обеспечивая качественную визуализацию скелета.

ОСТЕОСЦИНТИГРАФИЯ

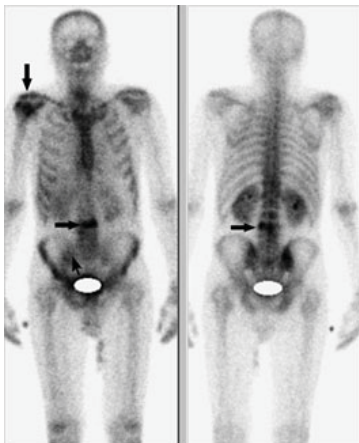


Рисунок 2. Визуализация метастатических очагов в LIII, проксимальном диафизе правой плечевой кости и в теле правой подвздошной кости через 3 часа после введения ^{99m}Tc -золедроновая кислота (Резоскан).

Исследование начинается с внутривенного введения ^{99m}Tc -золедроновая кислота (Резоскан) с активностью 5 МБк/кг с последующим сканированием спустя 1-3 часа после инъекции, с обязательным предварительным опорожнением мочевого пузыря. Равномерное поглощение вещества костями обычно говорит о норме.

Фокальное поглощение (локальное поглощение, отличающееся по интенсивности от такового в соседней кости) может свидетельствовать об аномалиях. Если фокальное поглощение интенсивнее, чем поглощение в соседней кости,

это может быть признаком артрита, перелома или наличия метастазов. Менее интенсивное, чем в соседних костях, фокальное поглощение указывает на возможный некроз опухоли, лизис новообразования или последствия лучевой терапии. Размеры ни одной из коммерчески доступных гамма-камер не позволяют получить изображение всего тела взрослого человека без перемещения камеры или пациента. Таким образом, сканирование скелета проводится с помощью перемещения камеры вдоль длинной оси пациента или перемещения пациента вдоль камеры. Для сканирования скелета детекторы размещают в положениях 90° и 270° , пациент лежит на спине ногами по направлению к гентри. Затем стол вместе с пациентом перемещается в точку начала сканирования, в которой голова пациента находится в поле зрения камеры. Во время исследования пациент и стол перемещаются таким образом, что сканирование идет с головы до ног. Следует отметить, что получение изображений всего тела («whole body»), которые представляют собой относительные значения поглощения радиомаркера в области головы, груди, брюшной полости и ног, требует точного кодирования и сопоставления параметров сканирования и движения пациента. Большинство таких процедур проводится с помощью систем, содержащих две гамма-камеры, так что передняя и задняя проекции создаются одновременно.

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ (ОФЭКТ)

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография [3] (ОФЭКТ) с помощью ^{99m}Tc -золедроновая кислота — это дополнительное исследование, проводящееся для лучшей оценки и локализации возможных патологий, выявленных ранее с помощью планарного исследования («whole body»). Подготовка пациента к ОФЭКТ-исследованию скелета аналогична подготовке при планарном исследовании. Если ОФЭКТ проводится сразу после планарного исследования, то дополнительного введения ^{99m}Tc -золедроновая кислота не требуется.

Параметры для получения данных с помощью ОФЭКТ-системы с двумя камерами, расположенными по отношению друг к другу под углом 180° , и при пошаговом сканировании следующие:

- 60 или 64 шага (всего 120 или 128 снимков)
- 3° /шаг
- 20 сек/шаг (полное время сканирования составляет примерно 20 минут для каждого положения пациента).

При патологии костей появляются фокусы поглощения, которые выше или ниже нормы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ОСТЕОСЦИНТИГРАФИИ

Радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc -золедроновая кислота (Резоскан) используется для выявления очагов патологической резорбции и участков повышенного метаболизма в костной ткани при различных патологических процессах в скелете:

- первичные и вторичные онкологические заболевания скелета (выявление и идентификация литических, смешанных и бластных метастазов в скелете, диагностика злокачественных опухолей различного происхождения и распространенности);
- инфекционно-воспалительные заболевания скелета (остеомиелит, костно-суставной туберкулез);
- метаболические и эндокринные заболевания скелета (остеопороз, болезнь Педжета, гипертрофическая остеоартропатия и др.);
- травматические и не травматические сосудистые заболевания скелета (острый и стресс переломы, болезнь Легга-Кальве-Пертеса и др.);
- костно-суставные патологии (артриты и артрозы различного происхождения).

ПОИСК МЕТАСТАЗОВ В СКЕЛЕТЕ

Наиболее значимым критерием проведения остеосцинтиграфии с помощью ^{99m}Tc -золедроновая кислота (Резоскан) является поиск метастатических поражений скелета. Качество проводимого исследования, главным образом, зависит от носителя и его тропности к костной ткани. Как уже отмечалось выше, в настоящее время, применяют дифосфонаты, где золедроновая кислота является максимально чувствительной к очагам повышенной резорбции кости.

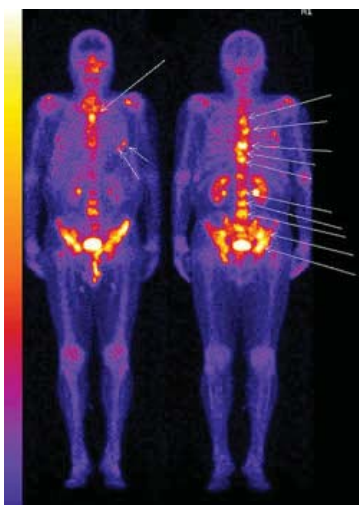


Рисунок 3. Сцинтиграфия метастатического поражения скелета (стрелка) с помощью РФП «Резоскан» (^{99m}Tc-золедроновой кислоты).

КОСТНО-СУСТАВНЫЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Методом выбора для диагностики болезней суставов, а также остеомиелита является магнитно-резонансная томография (МРТ) благодаря ее превосходной анатомической разрешающей способности. В то же время остеосцинтиграфия остается самым чувствительным тестом на обнаружение ранних патологических изменений в суставах и костном мозге, где трехфазная остеосцинтиграфия помогает дифференцировать инфекцию мягких тканей от поражения кости[4].

Дифференциация инфекции мягких тканей от поражения кости при трехфазной остеосцинтиграфии:

Фаза	Острый остеомиелит	Мягкотканная инфекция
Сосудистая	Увеличение артериального кровотока	Увеличение артериального кровотока
Тканевая	Повышена активность пула крови	Повышена активность пула крови
Скелетная	Гиперфиксация	Отсутствие гиперфиксации

Диагностика остеомиелита: трех- (четырёх-) фазная остеосцинтиграфия

- | | | |
|---|---|-------------------------------|
| 1 | - Оценка уровня кровотока в пат. очаге
- 20-60 кадров/мин | 1 минута после инъекции |
| 2 | - Оценка распределения объема крови в предполагаемом пат. очаге | Через 5 минут после инъекции |
| 3 | - Распределение в кости РФП | Через 1-4 часа после инъекции |
| 4 | - Распределение в кости РФП | Через 24 часа после инъекции |

Возможная дифференциация выраженности воспалительной реакции на инфекцию в костной и окружающих её тканях

Рисунок 4. Схема проведения трехфазной (четырёхфазной) остеосцинтиграфии.

ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

В связи с тем, что золедроновая кислота широко применяется при терапии костных метастазах (золедроновая кислота в терапевтических концентрациях обладает ингибирующим действием на резорбцию кости и противоопухолевым эффектом при метастазах в кости) возможно отслеживать качество проводимого лечения с помощью меченой ^{99m}Tc золедроновой кислоты, а так же в случае повышенной тропности ^{99m}Tc-золедроновая кислота — выбор тактики лечения с помощью бифосфоната последнего поколения золедроновой кислоты (Резорба).

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РФП

^{99m}Tc-золедроновая кислота готовят непосредственно перед введением пациенту. Дозировка активности осуществляется в соответствии с задачами исследования и характером выполняемых методов, а также техническими характеристиками используемой аппаратуры.

Схема приготовления «активного» препарата:

5 мл элюата из генератора ^{99m}Mo/^{99m}Tc с объемной активностью 185–740 МБк/мл в асептических условиях вводят с помощью шприца во флакон с лиофилизатом, прокалывая резиновую пробку иглой;

При необходимости предварительно проводят разбавление элюата изотоническим раствором натрия хлорида до требуемой величины объемной активности;

Содержимое флакона перемешивают встряхиванием до полного растворения лиофилизата;

Препарат готов к применению через 20 минут после приготовления;

Готовый препарат, приготовленный на основе лиофилизата, содержащегося в одном флаконе, может быть использован для исследования 5 пациентов.

Работа с «активным» препаратом должна проводиться в соответствии с:

– «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99)[5]

– Санитарными правилами СанПин 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)»[6]

– Методическими указаниями «Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов» (МУ 2.6.1.1892-04)[7]

ПРИМЕЧАНИЯ

[1] О.И.Аполин, А.В.Сивков и др. Новый радиофармацевтический препарат Резоскан, ^{99m}Tc в диагностике патологических изменений скелета у больных раком предстательной железы (<http://www.ecuro.ru/article/novyi-radiofarmatsevticheskii-preparat-rezoskan-99m-tc-v-diagnostike-patologicheskikh-izmeneniy-skelyata>) // Экспериментальная и клиническая урология. — М.: Медфорум, 2010. — № 1. — С. 43-48.

[2] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева - 2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005, - 832 с.

[3] Эмиссионная томография. Основы ПЭТ и ОФЭКТ / Под редакцией Д. Арсвольда, М. Верника. - М.: Техносфера, 2009. - 600с., 12с. цв. вклейки. ISBN 978-5-94836-226-7

[4] С.П.Паша, С.К.Терновой. Радионуклидная диагностика. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 208. ISBN 978-5-9704-0882-7

[5] <http://www.niit.ru/doc/doc249/doc.htm>

[6] http://www.rospotrebнадзор.ru/press_center/press/7700/

[7] <http://www.niit.ru/doc/doc304/doc.htm>

[8] <http://www.pharm-sintez.ru/>