

^{99m}Tc -Pahida - novi radiofarmak za dinamsku scintigrafiju bubrega

Boris Ajdinović, Blagorodna Zmbova, Marija Rastovac, Miodrag Odavić i Svetislav Ranđelović

Izvorni znanstveni rad
UDK 616.61-073
Prispjelo: 2. veljače 1988.

Institut za nuklearnu medicinu VMA, Beograd, Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča i Klinika za toksikologiju VMA, Beograd

Izneti su rezultati ispitivanja biodistribucije ^{99m}Tc -PAHIDA na životinjama i rezultati dinamske scintigrafije bubrega zdravim ljudima primenom tog radiofarmaka. Rezultati dinamske scintigrafije bubrega ^{99m}Tc -PAHIDA su upoređeni sa rezultatima dinamske scintigrafije ^{131}I -hipuranom.

Rezultati ispitivanja biodistribucije novog radiofarmaka su pokazali da se 80% od date doze nala-

zi u bubrezima 2 minuta posle davanja da bi u toku 60 minuta ta vrednost opala na 2,2%. U toku sat vremena mokraćom se izluči 72% date doze. Ispitivanja na ljudima su pokazala da se ovaj radiofarmak eliminiše sporije od hipurana, ali su dobijeni scintigrami zbog većeg broja impulsa koje daje ^{99m}Tc -PAHIDA znatno bolji.

Ključne riječi: ^{99m}Tc -Pahida, dinamska scintigrafija bubrega, radiofarmak

Uvođenjem radioreografija na gama kameri («dinamska scintigrafija bubrega»), pojavio se problem izbora pogodnog radiofarmaka.³ ^{131}I -hipuran, klasičan radiofarmak za radioreografiju, ne ispunjava zahteve snimanja gama kamerom zbog visoke energije gama zraka. Energija gama zraka od 364 keV je previsoka za tanak kristal gama kamere, tako da samo mali deo biva detektovan. Da bi broj detektovanih zraka bio veći, što je značajan uslov za dobijanje kvalitetnih scintigrama, trebalo bi povećati dozu datog radiofarmaka. Međutim, to povećanje doze radiofarmaka ima za posledicu povećanje ukupne doze ozračenja ispitanika. Radiaciona doza, u toku 3 sata po davanju 500 μCi ^{131}I -hipurana, iznosi 47 rada za zdravi bubreg, a za zid mokraćne bešike 1,7 rada. Ukoliko je oštećena funkcija bubrega, primljena doza iznosi i preko 3 rada za svaki bubreg.¹

^{123}I -hipuran ima povoljne fizičke karakteristike za snimanje gama kamerom i daje znatno manju dozu ozračenja ispitanika. Taj izotop joda se, međutim, proizvodi u ciklotronu, što ga čini skupim i nedostupnim za širu primenu.

^{99m}Tc je lako dostupan svim nuklearno-medicinskim ustanovama i ima fizičke karakteristike, koje u potpunosti zadovoljavaju sve zahteve optimalnog snimanja gama kamerom uz nisku radijacionu dozu ispitanika. Zbog toga su naponi radiohemičara usmereni na iznalaženje jedinjenja koje će se u ljudskom organizmu ponašati slično hipuranu, a biće obeleženo ^{99m}Tc . ^{99m}Tc -dietil-triamino-petnaacetat (DTPA), radiofarmak, koji se pokazao korisnim u kliničkoj primeni, ima nedostatak sporog pražnjenja, obzirom da se eliminiše isključivo glomerularnom filtracijom, za razliku od hipurana koji se izlučuje i preko tubula i glomerularnom filtracijom.

Nova klasa helatnih reagenasa, DADS (N, N-bis/benzoilmerkaptacetil/ etilendiamin) i DADS-propionska kiselina, obeleženi tehnecijumom, pokazali su bržu eliminaciju od DTPA, ali sporiju od hipurana.

Korišćenje tih supstancija je ograničeno zbog složenog postupka prečišćavanja.⁴

^{99m}Tc -MAG₃ (merkaptacetil-triglicin) je dao krivulje vrlo slične krivuljama koje se dobijaju posle davanja hipurana. Stepenu izlučivanja radiofarmaka mokraćom u toku 30 minuta je bio takođe približan stepenu izlučivanja hipurana. Međutim, postoji razlika u klirensima između ovog radiofarmaka i hipurana.⁶ Slike dobijene primenom ^{99m}Tc -MAG₃ su bolje od hipuranskih. Ispitivanjem na pacovima uočeno je na kasnim scintigramima pražnjenje ovog radiofarmaka preko hepatobilijarnog sistema.⁵

U ovom radu je opisana nova serija supstancija koje sadrže funkcionalnu grupu R-CO-NH-CH₂-COOH. To su analozi hipurne kiseline: p-(bis-karboksimetil-amino)-hipurna kiselina (PAHIDA). Dobija se sintezom P-amino hipurne kiseline sa nitrilotrisirčetnom kiselinom po modifikovanom postupku Burnsa i saradnika.² Reakcija između ova dva reaktanta odigra se u suvom dimetil formamidu na 100°C i traje dva sata. Dobijeni proizvod se prečišćava kristalizacijom iz smeše acetona i vode. Njegova tačka topljenja je 222—223°C.

U Institutu za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči je izvršena sinteza tog preparata i ispitani uslovi obeležavanja tehnecijumom. Radiohemijska čistoća obeležene kompleksa je praćena tankoslojnom hromatografijom i iznosila je više od 95%. Rezultati ispitivanja stabilnosti preparata posle obeležavanja su pokazali da je preparat stabilan 8 sati.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje biodistribucije ^{99m}Tc -PAHIDA

Ispitivana je biodistribucija radiofarmaka po organima (procenat od date doze u jetri, bubrezima, urinu, želucu i crevima) na belim pacovima u različitim vremenskim intervalima (2, 5, 15, 30 i 60 mi-

nuta posle davanja). To ispitivanje je izvršeno u Institutu za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči.

Dinamska scintigrafija bubrega

U 5 ispitanika, 4 muškarca i 1 žene, starosti od 19 do 25 godina (bolesnici Klinike za toksikologiju VMA), urađena je dinamska scintigrafija bubrega primenom ^{99m}Tc -PAHIDA i, u razmaku ne većem od 7 dana, dinamska scintigrafija bubrega primenom ^{131}J -hipurana. U 4 ispitanika funkcija bubrega bila je normalna, a u jedne bolesnice, sa patološkim nalazom u mokraći (eritrociti, proteini), na dinamskoj scintigrafiji hipuranom utvrđeno je odsustvo pražnjenja radiofarmaka iz jednog i sporo pražnjenje iz drugog bubrega.

Dinamska scintigrafija bubrega je rađena u ležećem položaju posle davanja obeleživačke doze od 150 MBq ^{99m}Tc -PAHIDA. Snimanje je trajalo 25 minuta od momenta davanja radiofarmaka i obavlja se gama kamerom »Philips«, velikog vidnog polja, uz obradu podataka računarnom PDP 11/34.

Doza ^{131}J -hipurana iznosila je 10 MBq. Snimanje je obavljeno takođe u ležećem položaju u toku 25 minuta gama kamerom »Siemens«. Podaci su obrađivani istim računarnom.

Nakon izvršene akvizicije podataka, sačinjene su uz pomoć računara krivulje prosečne radioaktivnosti u predelu svakog bubrega. Izračunavano je vreme postizanja najvećeg broja impulsa u minutu, vreme opadanja najvećeg broja impulsa u minutu na polovinu i maksimalan broj impulsa u minutu u predelu svakog bubrega. Dobijeni rezultati primenom ^{99m}Tc -PAHIDA upoređeni su sa rezultatima dobijenim primenom ^{131}J -hipurana. Iz podataka dobijenih primenom ^{99m}Tc -PAHIDA konstruisane su i krivulje prosečne radioaktivnosti u predelu jetre i srca i međusobno su upoređivane po obliku.

REZULTATI

Rezultati ispitivanja biodistribucije ^{99m}Tc -PAHIDA po organima su dati u tabeli 1.

Vreme postizanja najvećeg broja impulsa u minutu (tabela 2) za ^{99m}Tc -PAHIDA iznosi prosečno za levi bubreg u zdravih ispitanika $4,825 \pm 1,524$ min, a za desni bubreg $6,225 \pm 2,139$ min, dok za ^{131}J -hipuran to vreme za levi bubreg iznosi $3,95 \pm 0,93$ min, a za desni bubreg $4,075 \pm 0,568$ min.

Vreme opadanja najvećeg broja impulsa u minutu na polovinu za ^{99m}Tc -PAHIDA iznosi prosečno za levi bubreg $16,40 \pm 6,354$ min, a za desni bubreg $17,65 \pm 7,93$ min. To vreme za ^{131}J -hipuran iznosi za levi bubreg $7,05 \pm 2,5$ min, a za desni bubreg $7,55 \pm 1,71$ min (tabela 3).

Maksimalan broj impulsa u minutu sakupljen u regiji levog bubrega u toku snimanja ^{99m}Tc -PAHIDA iznosio je prosečno 28743 ± 1844 , a u regiji desnog bubrega 29120 ± 2228 . Maksimalan broj impulsa u regiji levog bubrega, sakupljen u toku snimanja ^{131}J -hipuranom, iznosi 1092 ± 183 , a u predelu desnog bubrega 1070 ± 389 (tabela 4).

Krivulja prosečne radioaktivnosti u predelu jetre je po obliku odgovarala krivulji nad srcem (slika 1).

DISKUSIJA

Novi radiofarmak ^{99m}Tc -PAHIDA sadrži grupu R-CO-NH-CH₂-COOH, zbog čega se izlučuje preko bubrega.² Ispitivanje uzoraka mokraće potvrdilo je da je izlučeno jedinjenje istovetno datom. Klirens ^{99m}Tc -PAHIDA iz plazme je za oko dva puta manji od klirensa ^{131}J -hipurana, jer se PAHIDA vezuje na proteine plazme.² Rezultati ispitivanja biodistribucije ^{99m}Tc -PAHIDA na životinjama pokazuju da se po-

TABELA 1.
BIODISTRIBUCIJA ^{99m}Tc -PAHIDA PO ORGANIMA ŽIVOTINJA U RAZLIČITIM VREMENSKIM INTERVALIMA (procenat date doze)

Organ	2 min	5 min	15 min	30 min	60 min
Jetra	3,5	3,2	1,2	0,9	0,5
Bubrezi	8,0	5,0	3,3	2,2	2,2
Urin	—	—	40	60	72
Zeludac	1,0	0,5	0,8	0,25	0,3
Creva	3,4	3,5	2,0	4,0	2,0

TABELA 2.
VREME POSTIZANJA NAJVEĆEG BROJA IMPULSA U MINUTU

Ispitanik	PAHIDA		HIPURAN	
	Levi bubreg	Desni bubreg	Levi bubreg	Desni bubreg
G.M.	6,0	8,0	4,5	4,5
A.N.	6,0	8,0	4,8	4,5
V.P.	2,8	3,7	2,7	3,3
S.J.	4,5	5,2	3,8	4,0
I.T.	13,3	24,3	10,3	17,3

TABELA 3.
VREME OPADANJA NAJVEĆEG BROJA IMPULSA U MINUTU NA POLOVINU

Ispitanik	PAHIDA		HIPURAN	
	Levi bubreg	Desni bubreg	Levi bubreg	Desni bubreg
G.M.	17	24	6,3	8,3
A.N.	25	25	10,3	9,3
V.P.	10,3	11,3	4,3	5,3
S.J.	13,3	10,3	7,3	7,3
I.T.	24,3	25	15,3	25

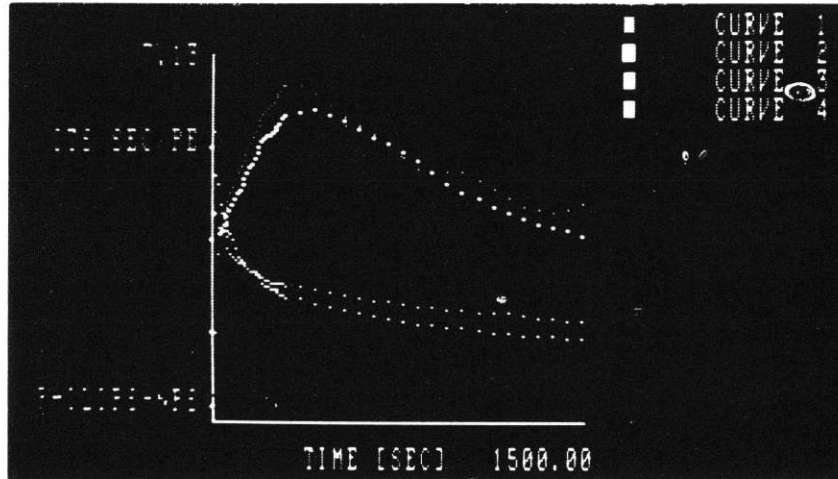
TABELA 4.

Ispitanik	NAJVEĆI BROJ IMPULSA U MINUTU			
	PAHIDA		HIPURAN	
	Levi bubreg	Desni bubreg	Levi bubreg	Desni bubreg
G.M.	31237	32042	1034	717
A.N.	29041	27735	881	775
V.P.	27366	29629	1317	1521
S.J.	27331	27074	1136	1268
I.T.	58178	106448	2029	3186

slu 2 minuta 8% od date doze nalazi u bubrezima. Posle 30 minuta ova vrednost opada na 2,2%. U toku sat vremena urinom se izluče 72% date doze. Posle 2 minuta u jetri se nalazi 3,5% date doze, koja vrednost opada u toku 60 minuta na 0,5%. Krivulje dobijene u toku dinamske scintigrafije u predelu jetre pokazuju isti oblik kao i krivulje srčane regije, što ukazuje da nema izlučivanja radiofarmaka hepatobilijarnim traktom. Krivulje prosečne radioaktivnosti u predelu bubrega dobijene ispitivanjem zdravih ljudi, primenom ^{99m}Tc -PAHIDA, pokazuju nešto kasnije postizanje maksimalnog broja impulsa u minutu i kasnije opadanje maksimalnog broja impulsa u minutu na polovinu nego krivulje dobijene ^{131}J -hipuranom. Prema tome, izlučiva-

nje ^{99m}Tc -PAHIDA je sporije od izlučivanja ^{131}I -hipurana. Scintigrama dobijeni u toku dinamske scintigrafije ^{99m}Tc -PAHIDA su kvalitetniji od scintigrama dobijenih ^{131}I -hipuranom zbog većeg broja impulsa koje daje taj novi radiofarmak (slika 2). U uslovima

snimanja i sa dozama radiofarmaka koje smo n primenili, broj impulsa koji se postigne u regiji bubrega u toku 1 minuta je za preko 20 puta već primenom ^{99m}Tc -PAHIDA nego primenom ^{131}I -hipurana.



SLIKA 1.

Krivulje dobijene dinamskom scintigrafijom

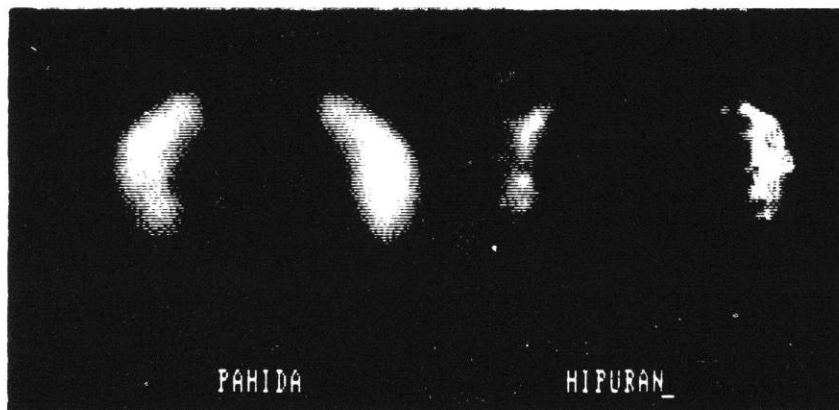
^{99m}Tc -PAHIDA

Krivulja 1: L. bubreg

Krivulja 2: D. bubreg

Krivulja 3: Srce

Krivulja 4: Jetra



SLIKA 2.

Scintigrama bubrega dobijeni ^{99m}Tc -PAHIDA (levo) i ^{131}I -hipuranom (desno) 2—4 min posle davanja radiofarmaka

LITERATURA

1. Chervu LR, Blaufox MD. Renal Radiopharmaceuticals — An Update. Semin Nucl Med 1982;12:224—45.
2. Chervu LR, Sundoro BM, Blaufox MD. Technetium-99m-Labeled P-Aminohippuric Acid Analog: A New Renal Agent: Concise Communication. J Nucl Med, 1984;25:1111—5.
3. Jewkes RP, Jeyasingh K. Comparison of ^{123}I Hippuran and ^{99m}Tc DTPA. Nucl Med Commun 1981;2:278—88.
4. McAfee JG, Subramanian G, Schneider RF, Roskopf M, Lyons B, Ritter C, Zapf-Longo C, Palladino E, Thomas FD. Technetium-99m DADS Complexes as Renal Function and Imaging Agents: II Biological Comparison with Iodine — ^{131}I Hippuran. J Nucl Med 1985; 26:375-86.
5. Muller-Suur R, Muller-Suur C. Renal and Extrarenal Handling of a New Imaging Compound (^{99m}Tc -MAG₃) in the Rat. Eur J Nucl Med 1986;12:438-42.
6. Taylor A, Eshima D, Fritzberg AR, Christian PE, Kasina S. Comparison of Iodine-131 OIH and Technetium-99m MAG₃ Renal Imaging in Volunteers. J Nucl Med 1986;27:795—803.

Abstract

^{99m}Tc -PAHIDA — NEW PHARMACEUTICAL FOR DYNAMIC RENAL SCINTIGRAPHY

Boris Ajdinović, Blagorodna Zmbova, Marija Rastovac, Miodrag Odavić i Svetislav Randelović
Institute of Nuclear Medicine, Military Medical Academy Belgrade, Institute for Nuclear Sciences »Boris Kidrič« Vinča, Clinic of Toxicology, Military Medical Academy, Belgrade

The organ distribution data for ^{99m}Tc -PAHIDA on animals and results of dynamic renal scintigraphy using this radiopharmaceutical in patients with normal renal function are presented. The results of

dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -PAHIDA and results of dynamic renal scintigraphy with ^{131}I -hippuran are compared.

Organ distribution data show that 8% of administered dose is in kidneys 2 min. after administration and 2.2% 60 min. after administration. After one hour 72% of the injected dose is eliminated in urine. Investigations in patients show that PAHIDA has slower urinary elimination than hippuran, but better performances for visualisation of kidneys.

Key words: ^{99m}Tc -Pahida, dynamic scintigraphy of the kidney, radiopharmaceutical

Received: February 2, 1988