

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

д.м.н., доцент Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

на тему:

Применение радиофармацевтических препаратов в медицине

Выполнил:

клинический ординатор

Вязьмин Вадим Викторович

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2019

Оглавление

1. Введение
2. Актуальность
3. История развития радиоизотопов для РФП
4. Аспекты производства РФП
5. Диагностическое использование радиофармацевтических препаратов технеция-99m
6. Радиофармацевтические препараты для визуализации позитронно-эмиссионной томографии
7. Терапевтические радиофармацевтические препараты
8. Заключение
9. Список использованной литературы

Введение

Радиофармацевтические препараты (РФП) – это диагностические и лечебные средства неотъемлемой частью которых является радиоактивный нуклид.

От традиционных лекарственных средств радиофармацевтические препараты (РФП) отличаются отсутствием какого-либо фармакодинамического воздействия на организм человека, что обусловлено введением малых количеств меченого химического соединения. Действие лечебных РФП обусловлено не влиянием химического соединения, а излучением входящего в его структуру радионуклида. В основе диагностического использования РФП лежат особенности их фармакокинетики, что позволяет получать изображение органа и определять его анатомо-топографические характеристики либо оценивать функциональное состояние органа или системы, не нарушая физических условий его работы.

Актуальность

РФП применяются для радионуклидной диагностики и лечения различных заболеваний с использованием методов ядерной медицины.

Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от количества радиоактивного вещества, типа и энергии излучения, периода полураспада, физико-химических свойств, путей введения и проникновения в организм. Радиоактивные изотопы могут накапливаться в определённых органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Присутствие радиоактивного элемента в том или ином органе легко установить по интенсивности гамма-излучения с помощью счётчика (радиометра).

Эти свойства послужили основой для применения радиоактивных изотопов, обладающих бета- и гамма-излучением в качестве диагностических лечебных средств. Радиофармацевтические препараты всё шире используют для диагностики и терапии различных заболеваний. Радиоизотопные

методики отличаются высокой эффективностью, простотой выполнения и практически безопасны для человека.

История развития радиоизотопов для РФП

Радиофармацевтический препарат представляет собой медицинскую лекарственную форму, содержащую изотоп, который безопасен при введении человеку с лечебной или диагностической целью. Хотя радиофармпрепараты рассматривались в качестве лечебного средства сразу же после открытия радиоактивности, первое значимое использование пришло гораздо позже, с появлением циклотронов для разгона частиц с целью производства изотопов. Впоследствии ядерные реакторы предоставили возможность подготовить большее количество радиоизотопов. Например, радиоактивный йод (йод-131), впервые внедренный в 1946 году для лечения рака щитовидной железы, остается самым эффективным методом для лечения тиреотоксикоза и злокачественной опухоли щитовидной железы.

Одной из основных целей создания ядерных исследовательских реакторов была подготовка радиоизотопов. Среди нескольких способов использования радиоизотопов, медицинское применение считается одним из самых приоритетных. В настоящее время большинство исследовательских реакторов со средней и высокой плотностью потока обычно используются для производства радиоизотопов для медицинских, а также промышленных целей. Наиболее часто используемыми реакторными изотопами в медицинских целях являются молибден-99 (для производства технеция-99м), йод-131, фосфор-32, хром-51, стронций-89, самарий-153, рений-186 и лютеций-177.

Ранее циклотрон использовался в области радиофармацевтических препаратов для производства долгоживущих радиоизотопов, которые могут быть использованы для подготовки радиоактивных индикаторов для диагностической визуализации. Для этого необходимы циклотроны средней и высокой энергии (20-70 МэВ) с пучками большой плотности тока.

Изотопы, такие как таллий-201, йод-123 и индий-111 были подготовлены для использования в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). С появлением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) произошел всплеск производства низкоэнергетических циклотронов (9-19 МэВ) исключительно для производства короткоживущих ПЭТ-радионуклидов, таких как фтор-18, углерод-11, азот-13 и кислород-15. В настоящее время большинство циклотронов (~ 350) во всем мире используются для получения фтора-18, который используется при производстве радиоактивно меченой глюкозы в медицинской визуализации.

Аспекты производства РФП

В настоящее время насчитывается более 100 радиофармацевтических препаратов, разработанных с использованием реактора или циклотрона, которые используются для диагностики ряда распространенных заболеваний и терапии некоторых заболеваний, включая рак. Производство радиофармпрепаратов связано с обработкой большого количества радиоактивных веществ и химическим обогащением. Аспекты, на которые следует обращать внимание при производстве радиофармпрепаратов, учитывают управление производством радиоизотопов, включают импорт, эксплуатацию и обслуживание технологического оборудования, соответствие кодам текущей надлежащей производственной практики (cGMP), гарантию систем технического контроля и экспертизы качества (QA и QC), регистрацию продуктов национальными/региональными органами здравоохранения и транспортировку радиоактивных материалов и другое.

В последнее десятилетие наблюдается увеличение использования ПЭТ для диагностической визуализации и соразмерное использование ПЭТ-радиофармпрепаратов, особенно фтор-18 в форме фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ). Излучение высокой энергии в 511 кэВ требует более толстой защиты и более сложных манипуляционных устройств. Ввиду коротких периодов полураспада акцент делается на валидации процесса и строгом соблюдении

утвержденных процедур обработки всех этапов производства, а не только на результатах финальных испытаний QC. Необходимость быстрого, удаленного и надежного синтеза ПЭТ-радиофармпрепаратов привела к внедрению микропроцессорных автоматизированных модулей синтеза. Этот опыт привел к созданию аналогичных автоматизированных систем модулей синтеза для других радиофармацевтических препаратов.

Диагностическое использование радиофармацевтических препаратов технеция-99m

Первые радиофармацевтические препараты технеция были разработаны с учетом физиологических свойств, таких как адсорбция, распределение, обмен веществ и экскреция различных комплексов технеция-99m, и использовались для визуализации щитовидной железы, печени, костей, почек и других органов. Тщательная разработка новых комплексов технеция-99m привела к обнаружению визуализирующих средств кровотока (перфузии) в мышечной ткани сердца (миокарда) и головного мозга. В настоящее время ОФЭКТ-визуализация с помощью продуктов технеция-99m является важным компонентом обследования пациентов с выявленной или подозреваемой ишемической болезнью сердца.

Основная роль радиофармацевтических препаратов при лечении рака будет заключаться в наблюдении за пациентами с выявленным заболеванием. Технеций-99m-MDP (метилendifосфонат) является широко используемым радиофармацевтическим препаратом для обнаружения метастазов в костях, связанных со многими формами рака. Также было обнаружено, что некоторые радиофармацевтические препараты технеция-99m, используемые для исследования почек и сердца, накапливаются в некоторых формах первичного рака, что привело к использованию радиофармпрепаратов технеция-99m для визуализации первичного рака других органов, а не только щитовидной железы. Большинство текущих исследований в области разработки средств визуализации рака в основном используют пептиды и

антитела в качестве молекул-носителей для обозначения опухолевых участков. Радиофармпрепараты могут предоставить полезную информацию о функции и молекулярной биологии опухоли путем измерения нескольких причинных факторов опухоли. В будущем целями радиофармацевтических препаратов технеция-99m для визуализации в онкологии могут быть, например, лимфатическая система, образование новых кровеносных сосудов и мониторинг генной терапии.

В настоящее время областью, представляющей большой интерес, является разработка продуктов технеция-99m для ОФЭКТ-визуализации рецепторов головного мозга, которая могла бы помочь лечению пациентов с двигательными нарушениями. Достижений в области новых методов маркировки и идентификации соответствующих молекул-носителей подвигли работу в этом направлении.

Радиофармацевтические препараты для визуализации позитронно-эмиссионной томографии

Развитие ПЭТ, как клинически полезного метода визуализации, берет свое начало с синтеза фтордезоксиглюкозы фтора-18 (18F-ФДГ) в 1976 году в Брукхейвенской национальной лаборатории. Фтор-18 является изотопом, испускающим позитроны. Первоначальное применение 18F-ФДГ предназначалось для картирования метаболизма глюкозы в головном мозге при исследовании и мониторинге неврологических заболеваний. Хотя это также полезно для изучения жизнеспособности миокарда из-за большего использования глюкозы пролиферирующими клетками, но впоследствии основное использование 18F-ФДГ проявилось в выявлении, стадировании и контроле лечения различных видов рака. В настоящее время ПЭТ-исследования, использующие 18F-ФДГ, составляют 10% от всех визуализаций, выполненных с использованием радиофармацевтических препаратов. Сейчас разрабатывается ряд других радиофармацевтических

препаратов, содержащих фтор-18, и некоторые из них находятся на стадии клинических испытаний.

Повышение клинического спроса на 18F-ФДГ вызвало технический прогресс в различных областях, таких как технология ускорителей, радиохимия, автоматизированные модули обработки, системы детекторов и программное обеспечение для обработки изображений. Типичный центр циклотрон-ПЭТ в настоящее время включает специализированный медицинский циклотрон вместе с автоматизированными радиохимическими модулями и ПЭТ или ПЭТ-КТ устройство. Ежедневное крупномасштабное производство 18F-ФДГ в ранние утренние часы для широкого и быстрого распространения в медицинские центры становится обычной практикой в некоторых странах.

Терапевтические радиофармацевтические препараты

Радионуклидная терапия с использованием радиофармацевтических препаратов, меченных бета-излучающими радионуклидами, становится важной частью ядерной медицины. Помимо лечения рака щитовидной железы, радионуклидная терапия используется для уменьшения болей в костях, что обеспечивает значительное улучшение качества жизни онкобольных с метастазами в кости, а также для лечения болей в суставах, таких, как при ревматоидном артрите. Хотя продажи терапевтических радиофармацевтических препаратов в настоящее время намного ниже, чем диагностических продуктов, прогнозируется резкое их увеличение в течение следующих 5-6 лет, поскольку, как ожидается, на рынок выйдут новых продукты для лечения лимфомы, рака толстой кишки, легких, предстательной железы, костей и других персистирующих форм. Разработка сложных молекулярных носителей, а также доступность радионуклидов с высокой степенью чистоты и адекватной удельной активностью, способствуют успешному применению радионуклидной терапии.

У лиц, страдающих раком молочной железы, легких и предстательной железы, на поздней стадии заболевания появляются метастазы в кости, при этом терапевтические радиофармацевтические препараты, содержащие радионуклиды, такие как стронций-89, самарий-153 и рений-186/188, используются для эффективного облегчения боли при костных метастазах. МАГАТЭ инициировало программу развития и клинического применения радиофармацевтических препаратов на основе лютеция-177 для облегчения боли в костях. Он может быть приготовлен в больших количествах в исследовательских реакторах с низким/средним потоком, которые доступны в нескольких странах, для применения у пациентов с болями в костях. Длительный период полураспада лютеция-177 представляет транспортные преимущества для производства и тестирования продуктов, а также возможность поставки продукции в места, расположенные далеко от производственной площадки.

Прицельная радионуклидная терапия включает в себя использование радиофармацевтических препаратов для избирательной доставки цитотоксического уровня радиации (смертельного для клеток) к участку заболевания, поскольку это потенциально может доставить поглощенную дозу излучения более селективно к раковым тканям. Достижения в области биологии опухолей, технологии рекомбинантных антител, синтеза твердофазных пептидов и химии радиофармацевтических препаратов привели к исследованиям нескольких новых радиофармпрепаратов. Меченные радиоизотопами пептиды как молекулярные векторы разрабатываются для прицельной терапии. При маркировке терапевтическими радионуклидами молекулы пептидов могут разрушать рецептор-экспрессирующие опухоли, поэтому такой метод называется пептидная рецепторная целевая терапия (ПРЛТ). В качестве радионуклидов в таких ПРЛТ-исследованиях часто используются иттрий-90 и лютеций-177.

Радиосиновиортез или радиосиновиэктомия – это метод лечения, при котором радиофармацевтический препарат доставляется в пораженную синовиальную полость (внутри суставов, которые смазываются синовиальной жидкостью) пациентов, страдающих от болей в суставах, таких как при ревматоидном артрите. Для этой цели широко используются бета-излучающие меченные коллоиды. Несколько радиофармацевтических препаратов были разработаны с использованием фосфора-32, иттрия-90, самария-153, гольмия-166, эрбия-169, лютеция-177, рения-186 и др., и некоторые из них зарегистрированы для медицинского применения. Радиационные свойства каждого терапевтического изотопа определяют их соответствующее использование и применимость под размеры сустава.

Заключение

Использование специфических радиоиндикаторов, называемых радиофармацевтическими препаратами, для визуализации и терапии функции органов и патологических состояний – это уникальная особенность ядерной медицины.

Сопоставление распределения радиофармпрепарата в организме позволяет получить изображение функциональной морфологии органов неинвазивным способом, что играет важную роль в диагностике многих распространенных заболеваний, связанных с нарушением нормальной работы органов, а также при терапии некоторых видов рака. Широкое использование и растущие потребности в этих методах напрямую связаны с развитием и наличием широкого спектра специфических радиофармацевтических препаратов.

Список использованной литературы

1. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков; Под ред. Т. В. Плетеневой. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 384 с. 2004
2. Эмиссионная томография: основы ПЭТ и ОФЭКТ (под редакцией Д. Арсвольда, М. Верника); Техносфера, Москва, 2009
3. Современные методы лучевой диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография. Проф. О. В. Щербина, Киев, 2007.
4. Advances in medical radiation imaging for cancer diagnosis and treatment, Nuclear Technology Review 2006, IAEA, (2006) pp. 110-127.
5. Beneficial Uses and Production of Radioisotopes. 2004 Update. NEA/IAEA Joint Publication. OECD 2005.