

**В.Ю. Ковтун¹, В.Д. Гладких¹, Ю.А. Давидович¹, Е.С. Жорова²,
В.В. Огородникова¹, И.К. Беляев², В.И. Краснюк²**

К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПЕНТАЦИНА И ЦИНКАЦИНА

**V.Y. Kovtun¹, V.D. Gladkih¹, Y.A. Davidovuch¹, E.S. Zhorova²,
V.V. Ogorodnikova¹, I.K. Belyaev², V.I. Krasnjuk²**

Drug Formulation of the Ca-DTPA and Zn-DTPA

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Строение комплексонов
3. Токсичность комплексонов
4. Фармакокинетика пентацина и цинкацина
5. Клиническое применение пентацина и цинкацина
6. Выводы
7. Список литературы

CONTENT

1. Preface
2. Structure of chelates
3. Toxicity of the chelates
4. Pharmacokinetic of Ca-DTPA and Zn-DTPA
5. Clinical use Ca-DTPA and Zn-DTPA
6. Conclusion
7. List of reference

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ современных подходов к использованию лекарственных форм ДТРА (пентацина и цинкацина), используемых для ускорения выведения из организма трансурановых элементов и снижения формирующихся доз внутреннего облучения.

Материал и методы: Контент-анализ публикаций о разработке, фармакокинетике и практическом использовании в медицинской практике комплексонов.

Результаты: Из комплексообразователей, используемых с целью профилактики и лечения поражений радиоактивными веществами в развитых странах мира (США, ЕС, Япония, Китай) к медицинскому применению разрешены Са- и Zn-DTPA в виде ингаляций и инъекционных растворов. В России производится и разрешен к применению только пентацин. Сравнительная характеристика свойств пентацина и цинкацина свидетельствует о принципиальной однотипности их биологического действия. Вместе с тем, цинкацин характеризуется менее выраженной токсичностью и избирательностью действия в отношении нуклидов. Цинкацином пролечены сотни пациентов, показана его эффективность, безопасность и меньшая токсичность. В России он не разрешен к медицинскому применению. Необходимо приложить максимальные усилия для исправления такого положения.

Выводы: Учитывая особенности биологического действия пентацина и цинкацина, целесообразно использовать схему лечения: сначала пентацин, затем цинкацин. Она повышает эффективность и снижает негативные проявления от длительного применения пентацина в режиме монотерапии.

Ключевые слова: комплексон, лекарственная форма, пентацин, цинкацин, инкорпорированные радионуклиды, средства выведения

ABSTRACT

Purpose: To analyze modern approaches to using of therapeutic forms of DTPA (Ca-DTPA and a Zn-DTPA) for enhance the elimination of transuranium elements and decrease the dose formation of internal exposure.

Materials and methods: The content-analysis of publications related to development, pharmacokinetics and practical using of chelating compounds.

Results: Among the complexons used for prevention and treatment of radionuclide incorporation in the developed countries (the USA, the European community, Japan, China) for medical using allowed Ca-DTPA and Zn-DTPA as inhalations and injection solutions. In Russia Ca-DTPA only is allowed. The comparative characteristic of properties Ca-DTPA and Zn-DTPA testifies to basic uniformity of their biological effect. At the same time Zn-DTPA is characterized by less expressed toxicity and selectivity of action concerning nuclides. Hundreds of patients have been treated with Zn-DTPA; its efficiency, safety and smaller toxicity were shown. In Russia this compound isn't allowed for medical use. It is necessary to make the maximum efforts for correction of such situation.

Conclusions: Considering features of biological effect of Ca-DTPA and Zn-DTPA the expedient scheme of treatment can be proposed: first Ca-DTPA, second Zn-DTPA. This scheme increases efficiency and reduces negative manifestations of prolonged using of Ca-DTPA in the monotherapy mode.

Key words: chelate, drug formulation, pentacinum, zinkacinum, internally deposited transuranic elements, drug for removing

Введение

Основные мероприятия по медикаментозной профилактике и терапии поражений при инкорпорации радиоактивных веществ направлены на сокращение времени их нахождения в организме и ускорение процессов элиминации. Профилактика и лечение лучевых поражений при внутреннем посту-

плении радиоактивных веществ проводится с учетом времени, прошедшего после их выброса в окружающую среду. То есть с учетом радионуклидного состава аварийного выброса и стадий обмена нуклидов в организме, и направлена на: блокирование (фиксацию в первичном депо) или удаление нуклида с места поступления; захват или перехват нуклида в крови

¹ Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки. E-mail: kovtun@atompharm.ru

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва

¹ Federal State Establishment Science and Engineering Center «Pharmzashchita» FMBA of Russia, Khimki, Russia. E-mail: kovtun@atompharm.ru

² A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

(циркуляция и рециркуляция); блокирование в депо и захват нуклида из критических органов; ускорение выведения нуклида.

В настоящем обзоре будут подробно рассмотрены комплексоны, которые правильнее было бы называть комплексонатами. В большинстве стран выпускаются только три соединения: кальций тринатриевая соль диэтиленetriаминопентауксусной кислоты (пентацин, Ca-DTPA, Ca-ДТПУ, кальций пентетат, пентамил, Ditrípentate, Calcium Chel 300), цинк тринатриевая соль диэтиленetriаминопентауксусной кислоты (цинкацин*, Zn-DTPA, Zn-ДТПУ) и кальций динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Ca-ЭДТУ, тетацин**). В обзоре будут подробно описаны первые два соединения, их строение, лекарственные формы, токсичность, фармакокинетика и способы применения.

Комплексоны впервые синтезированы Герольдом Шварценбахом (1904–1978), им же дано определение комплексонатов [1, 2]. Комплексоны — это органические полиаминополиуксусные кислоты, включающие иминодиацетатные группы, связанные с различными алифатическими или ароматическими радикалами. Комплексоны относят к хелатообразующим лигандам (хелантам), а их соединения с металлами называются комплексонатами (хелаты). Основным свойством комплексонатов является их способность образовывать с ионами металлов в водных растворах комплексонаты, устойчивость которых так высока, что соответствующий катион не обнаруживается при помощи обычных аналитических методик. В биологии комплексонаты часто неправильно называют комплексонами. В дальнейшем мы будем в некоторых случаях использовать неправильное, но устоявшееся название «комплексоны», подразумевая под этим термином как комплексоны, так и комплексонаты.

Строение комплексонатов

Комплексообразование основано на координации — явлении образования связей ионами металлов с атомами или группами атомов других химических соединений, причем число связей превышает формальную высшую валентность данного металла. При этом ион металла в комплексных соединениях является центральным атомом, который ведет себя как акцептор (рис. 1).

Устойчивость комплексного соединения связана с природой металла и лиганда. Для ионов металла способность вступать в комплексообразование связана, прежде всего, с зарядом и радиусом внешних элект-

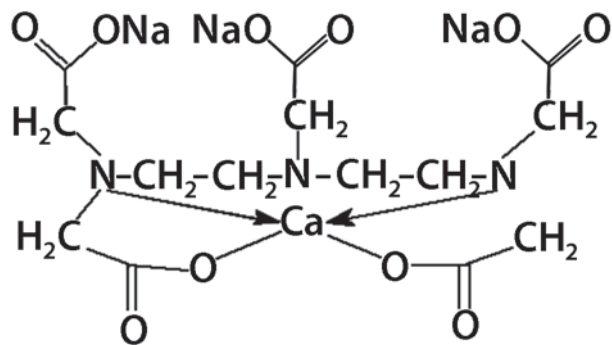
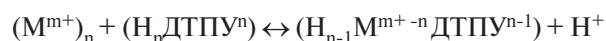


Рис. 1. Структурная формула пентацина

тронных оболочек. Устойчивый комплекс образуется при большем числе зарядов и небольшом радиусе катиона. В настоящее время выявлены устойчивые комплексы для щелочноземельных, редкоземельных, трансурановых, платиновых элементов, металлов переходного периода.

Равновесие реакций комплексообразования можно представить уравнением следующего вида: $K = [MA] / [M] \times [A]$, где K — константа устойчивости комплекса, $[MA]$ — концентрация комплекса, $[M]$ — концентрация радионуклида, $[A]$ — концентрация лиганда.

Применительно к пентацину, это положение можно иллюстрировать следующим уравнением:



где M — ион металла с зарядом m^+ , ДТПУ — диэтиленetriаминопентауксусная кислота.

Следует отметить, что в справочных таблицах, как правило, пренебрегая энтропией и энтальпией комплексообразования, указывают последнюю степень комплексообразования, которая при физиологических значениях параметров внутренней среды организма практически не может быть достигнута. Вместе с тем, промежуточные константы устойчивости вполне могут быть определены. В табл. 1 приведены последовательные константы ионизации (в отрицательных логарифмах) ДТПУ, а также рассчитанный по ним процент отдельных депротонированных форм при pH 7,4 (цитируется по [3]).

Как следует из приведенных расчетов, в физиологических условиях основной формой является H_2DTPU^{3-} , содержание которой составляет ~ 93 %. Полностью свободная форма составит соответственно 1/620, 1/105000, 1/3400, 1/16000 долю от взятого комплексона.

* — в Российской Федерации был разрешен к медицинскому применению с 2001 по 2006 г.

** — выпускается на Украине.

Таблица 1

Соотношение протонированных форм ДТПУ при pH 7,4 [4]

	ДТПУ	H ⁺ ДТПУ ⁻¹	H ₂ ⁺ ДТПУ ⁻²	H ₃ ⁺ ДТПУ ⁻³	H ₄ ⁺ ДТПУ ⁻⁴	H ₅ ⁺ ДТПУ ⁻⁵
pK _a	10,45	8,53	4,23	2,65	1,82	—
%	6×10 ⁻³	6,91	93,01	0,07	10 ⁻⁶	10 ⁻¹²

Показано, что комплексообразующей способностью обладают формы ДТПУ, H⁺ДТПУ⁻, H₂⁺ДТПУ²⁻ [4], однако со второй и третьей формами реакция протекает с более высокими энергетическими затратами и статистически менее вероятна.

Для более легкого представления этого явления можно сослаться на работу [5], в которой на основании K_{уст.} комплекса Ca — ЭДТУ (этилендиаминтетрауксусная кислота), равном 10^{10,7} при эквимолекулярных концентрациях комплексона, который и определяет выведение радионуклидов, и катиона металла, на 1 свободный катион Ca в растворе будет приходиться 50 миллионов неактивных молекул комплексоната Ca — ЭДТУ.

Кажется, что различия в этих приближениях весьма значительны, однако следует учитывать, что в первом случае pK_a составляет от 4 до 8,5, а во втором 10,7. Ясно, что результаты обоих исследований не противоречат друг другу.

В табл. 2 приведены логарифмы устойчивости некоторых комплексонатов ДТПУ и ЭДТА [6–12]. Устойчивость комплексов со многими катионами настолько значительна, что для этих ионов не получены более сильные комплексообразователи, чем полиаминополикарбоновые кислоты.

Как видно из табл. 2, комплексонаты, которые образуют ДТПУ, устойчивее, чем образованные ЭДТА, хотя исходные кальциевые соли практически равно устойчивы. Можно сделать вывод, что при прочих равных условиях пентацин будет выводить больше радионуклидов, чем тетрацин.

Кроме того, следует, что цинкацин практически не будет выводить из организма такие важные биокаатионы, как марганец, никель и кобальт.

Рассмотренные выше закономерности относятся к «идеальным» условиям *in vitro*. В действительности же, с учетом особенностей функционирования живого организма, необходимо учитывать ряд факторов: константы устойчивости комплекса с радионуклидами; доза комплексоната (однократная или кумулированная); время применения (до, совместно, после инкорпорации, отсроченное применение); скорость и кратность введения; способ введения (внутривенно, внутривнутрибрюшинно, внутримышечно, ингаляционно, перорально); форма вводимого лиганда (комплекс, липосомы, пролонгированная лекформа); судьба лиганда в организме (величина всасывания в месте введения, скорость элиминации, степень биотрансформации, проницаемость клеточных мембран); химическая и физико-химическая форма металла (при инкорпорации, в депо, в крови, тканях, растворимая или нерастворимая соль); путь инкорпорации металла (ингаляционный, перкутанный, пероральный); клиренс крови (скорость перехода в ткани, характер связи с форменными элементами и биолигандами крови); судьба металла в организме; сила связи металла с биосубстратом (цитируется по [5]).

На практике основными характеристиками комплексоната являются эффект декорпорирования радионуклида, снижение его поражающего действия и степень токсичности самого комплексоната.

Токсичность комплексонатов

Острая токсическая доза Ca-ДТПУ (ЛД₅₀) при однократном внутривнутрибрюшинном введении у мышей равна 12,5 ммоль·кг⁻¹ [13, 14], у крыс — 6,8–12,2 ммоль·кг⁻¹ [15,16]. При интратрахеальном введении острая токсичность у крыс в 3 раза выше, чем

Таблица 2

Логарифм константы устойчивости комплексонатов с ДТПУ и ЭДТА [6–12]

	Ca ²⁺	Zn ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺	Mn ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cd ²⁺	Pb ²⁺
ДТПУ	10,89	18,6	9,67	8,63	15,6	19,3	20,2	19,3	18,9
ЭДТА	10,7	16,5	8,63	7,76	14,04	16,31	18,62	16,46	18,04

	Cu ²⁺	Hg ²⁺	UO ₂ ²⁺	PЗЭ	Pu ³⁺	Am ³⁺	Th ⁴⁺	U ⁴⁺	Pu ⁴⁺	Zr ⁴⁺
	21,5	26,7	10,3	19,1-23,5	21,2	21,3	26,64	28,76	29,49	33,96
	18,8	21,8	10,3	15,5-19,8	18,1	18,2	23,2	25,5	26,1	28,8

при внутрибрюшинном способе введения, а подкожное введение более опасно, чем внутрибрюшинное и внутривенное [17]. У собак LD_{50} в 2–3 раза ниже, чем у мышей [17].

В механизме острой токсичности при однократном введении определяющее значение имеют общие реакции (дегидратация и связанное с ней сгущение крови) [18]. При повторном или фракционированном введении Са-ДТПУ в различных дозах у грызунов и собак выявляется поражение почек, которое проявляется альбуминурией, нарушением фильтрационной и реабсорбционной функций, дегенеративными изменениями в канальцах и клубочках [18–21]. Токсичность Са-ДТПУ связывается также с её способностью интенсивно выводить эндогенные микроэлементы. Существенные изменения обнаружены со стороны пищеварительного тракта: анорексия, диарея, повреждение целостности слизистой, угнетение синтеза ДНК в криптах [19–22].

В отличие от подкожного введения, внутривенные инъекции Са-ДТПУ один раз в сутки в дозе $0,03 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$ (50–52 введения) не влияют на функцию желудочно-кишечного тракта и почек у собак [23]. У этих же животных отсутствуют изменения в составе периферической крови, в то время как у грызунов при введении им Са-ДТПУ в количестве $\geq 1 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ выявляются ретикулоцитопения, усиливающаяся при фракционировании дозы, угнетение системы свертывания крови, относительная лимфо- и эозинопения, угнетение синтеза ДНК в гемопоэтических клетках и включения ^{59}Fe в эритроциты [18].

Подтверждением важной роли цинка в наблюдаемых эффектах является значительно меньшая токсичность Zn-ДТПУ по сравнению с Са-ДТПУ. Так, LD_{50} Zn-ДТПУ в 2,5 раза больше, чем Са-ДТПУ; для достижения гибели 50 % животных при многократном введении равных суточных доз требуется в 30 раз большая суммарная доза Zn-ДТПУ [13]. В отличие от Са-ДТПУ цинковая соль хорошо переносится животными при фракционировании суточной дозы или непрерывном вливании, не увеличивает гибели облученных крыс, не оказывает влияния на состав периферической крови, синтез ДНК в гранулоцитах, криптах тонкого кишечника и клетках легких и на включение железа-59 в эритроциты. У грызунов применение Zn-ДТПУ в широком диапазоне доз ($0,06$ – $7,5 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$) во время беременности не влияет на мать и плод и лишь при многократном введении $11,5 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$ выявляется её токсическое действие [15, 24, 25]. По влиянию на плод Zn-ДТПУ в 16–50 раз менее токсична, чем Са-ДТПУ, она оказывает значительно меньшее повреждающее действие на кишечник и почки [15, 21, 26, 27].

Проведены многоплановые исследования по различным тестам на 3 видах животных (мышь, крыса, собака) при различных путях (внутривенном, внутрибрюшинном, ингаляционном) и ритмах (однократно, тремя двухнедельными курсами, ежедневно в течение 15–60 дней) введения Zn-ДТПУ в дозах, равных 7–15 максимальным разовым дозам для человека (1,5 г). Их результаты свидетельствуют о малой токсичности и большой широте терапевтического индекса цинкацина. Цинковая соль ДТПУ, оказывая легкое седативное действие на ЦНС (крысы), не оказывает влияния на функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, ЖКТ, терморегуляцию, активность ферментов и белковую формулу сыворотки крови, хромосомный аппарат лейкоцитов периферической крови (собаки), а при длительном ингаляционном и внутрибрюшинном введении — на среднюю продолжительность жизни ПЖ (крысы).

При отсроченном применении пентацин и цинкацин одинаково эффективны [34, 35], что позволяет предположить, что в этом случае можно начинать лечение не пентацином, а цинкацином, например [36, 37].

Считается, что наиболее удобным способом введения комплексонов ДТПУ — это аэрозольный способ введения, при этом важно, чтобы размер частиц аэрозоля был достаточно малым, тогда препарат достигнет альвеол [38, 39].

Ряд важных закономерностей действия комплексонов ДТПА при ингаляционном введении ^{239}Pu установил Э.Р. Любчанский [40–43]. В результате профилактических ингаляций пентацина содержание ^{239}Pu в легких оказалось в 10 раз меньше, а в печени, скелете и почках в 5–16 раз меньше, чем у контрольных животных. Резкое снижение содержания ^{239}Pu при введении небольших количеств пентацина обусловлено перехватом его в легких, на альвеолярных поверхностях с образованием прочного комплекса с ^{239}Pu , который выводится через почки [43].

Как видно из табл. 1, протонированные формы комплексонов легко отбирают биометаллы из биосубстратов и, следовательно, более токсичны, поэтому при изготовлении лекарственной формы необходимо оставлять в ней избыточное количество ионов металла до $0,001 \text{ г/мл}$, что оговорено в фармакопейных статьях на препараты. Хотя легко получить субстанции в кристаллическом виде, однако этого не делают, т.к. полученный из субстанции раствор уже не будет содержать избытка ионов металла (более токсичен).

Фармакокинетика пентацина и цинкацина

Исследования, проведенные на крысах, собаках и людях с меченым по ^{14}C Са-ДТПА и Zn-ДТПА [44–46] позволили установить следующее: резорбция

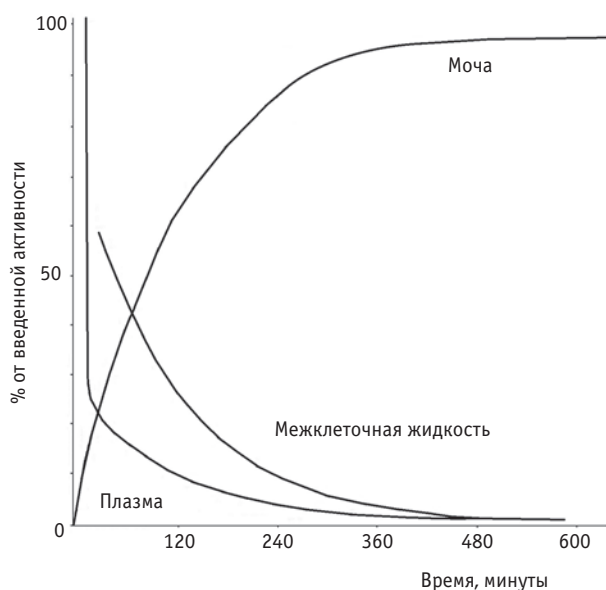


Рис. 2. Содержание ^{14}C -ДПТУ в организме и кумулятивное выведение после введения Ca -ДПТУ с учетом K_1 , K_2 и K_3 [46]

из кишечника составляет 0–5 %, через кожу пентацин не всасывается, введенный в кровь препарат выводится на 90 % за сутки через почки, $T_{1/2}$ выведения из организма крысы составляет 31–35 мин, однако малая доля препарата покидает кровь с $T_{1/2}$ около суток. В других исследованиях $T_{1/2}$ составил 17 мин, но для 1 % препарата выделяется другая экспонента с $T_{1/2} \geq 20$ ч [47–49]. У добровольцев, вдыхавших аэрозоли, в кровь поступает 19–26 % от введенного количества препарата, а $T_{1/2} = 75$ мин [60]. Молекула пентацина не разрушается в организме, на что указывают анализ крови, мочи, а также содержание $^{14}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе менее 0,1 %. У крыс и собак из носоглотки всасывается 13–30 %, из трахеобронхиальной области 33–48 %, из пульмональной — 100 % препарата [44].

В последнее время появились сообщения двух групп исследователей об эффективности выведения радионуклидов с помощью таблеток Ca - и Zn -ДТПА, содержащих наноразмерные препараты, которые по эффективности практически не отличаются от внутривенного лекарства [50–56].

Фармакокинетика пентацина и цинкацина при внутривенном способе введения практически не отличаются [57–59].

На рис. 2 представлено изменение содержания Ca -ДПТУ (в процентах от введенной активности) в плазме крови, межклеточной жидкости и моче во времени с использованием K_1 , K_2 и K_3 .

Клиническое применение пентацина и цинкацина

На основании данных по токсикологии, детоксикации, фармакокинетики и по применению пентацина для выведения инкорпорированных радионуклидов из организма человека были составлены инструкции по медицинскому применению пентацина. Инструкции по рассматриваемым препаратам в России и США практически совпадают и рекомендуют начинать лечение пентацином, а продолжать — цинкацином (до 2006 г., когда цинкацин был разрешен к медицинскому применению) [60–61], хотя и имеют определенные отличия. В частности, в России рекомендованная доза для них составляет 250 мг с возможностью ее увеличения до 1500 мг, а США разовая доза составляет 1000 мг.

Препарат вводят внутривенно медленно, интервал между каждым введением 1–2 дня, на курс лечения предусматривается 10–20 инъекций, или ингаляционно. Для выявления носительства трансурановых элементов и свинца препарат применяют 3 дня подряд в терапевтических дозах и исследуют на содержание радионуклидов или свинца в моче.

При поступлении в организм больших количеств радионуклида повторное введение препаратов рекомендуется проводить внутривенно капельно с физиологическим раствором. Длительность лечения определяется количеством поступивших радиоактивных элементов и варьирует от 7–10 дней до 1–2 мес. В случаях массивного поступления, создающего угрозу переоблучения органов в десятки раз, курсы лечения повторяют через 1–2 мес в течение года и более, при этом рекомендуется чередование внутривенного и ингаляционного путей введения. Длительность лечения определяется клиническими показаниями.

В случае ингаляционного поступления радионуклидов рекомендована ингаляция цинкацина или пентацина в первые сутки 2–3 раза. В последующем предполагается ингаляционное или внутривенное введение в ранее указанных дозах под контролем выведения радионуклида с мочой и каловыми массами. За время первой ингаляции должно быть обеспечено введение в органы дыхания 10–20 мл 5 % раствора. Для выявления носительства радиоактивных изотопов следует применять пентацин внутривенно (5 мл 5 % раствора) или ингаляционно (10 мл 5 % раствора).

В зарубежных публикациях приводятся терапевтические дозы для Ca -ДПТУ и Zn -ДПТУ при разных путях введения препарата для взрослых и детей. При внутривенном введении рекомендуется доза, равная 1 г в 5 мл раствора в течение 4–5 мин или инфузия препарата в 100–200 мл 5 % декстрозы в воде или растворе Рингера. Эта доза эквивалентна 30 мкмоль/кг. При ингаляционном поступлении радионуклидов

рекомендуется только ингаляция в течение первых 24 часов.

Фармакологические свойства цинкацина близки к свойствам пентацина. Цинкацин отличается менее выраженным побочным влиянием на обмен естественных микроэлементов в организме, в частности цинка, благодаря чему лучше переносится больными, особенно при длительных курсах лечения.

Комплексообразователи, увеличивающие естественную экскрецию радионуклидов, применяются для выявления носительства этих радионуклидов. В Южно-Уральском институте биофизики ФМБА РФ пентацин применяли и применяют для определения содержания ^{239}Pu в организме персонала ПО «Маяк». С этой целью обследовано 1179 работников плутониевого предприятия. Показано, что коэффициент ускорения выведения при внутривенном способе введения $0,25 \text{ г сут}^{-1}$ пентацина в течение 3 дней возрастает и составляет 54,4; 64,2 и 67,3 в первый, второй и третий дни соответственно [35].

В регистре США зарегистрированы 286 больных, у которых изучено выделение трансурановых элементов с мочой [36].

В литературе имеются указания о применении Zn-ДПТУ у людей с целью ускорения выведения из организма ^{239}Pu и ^{241}Am [62–64]. При внутривенном введении 1 г Zn-ДПТУ через 2 ч или 6 сут после вдыхания нитрата ^{239}Pu экскреция ^{239}Pu с мочой возросла в 50 и 35 раз соответственно. У двух пострадавших, которым через 6 сут внутривенно вводили 1 г Ca-ДПТУ, коэффициенты усиления экскреции составляли 19 и 65. Авторы отмечают близкую эффективность двух солей ДПТУ не только в ранние, но и в поздние сроки их применения [62, 63].

Zn-ДПТУ применяли у человека, пострадавшего в результате поступления в организм ~ 37 МБк азотнокислого ^{241}Am в Хэнфорде в 1976 году [64]. Интенсивная ДПТУ-терапия в течение 5 лет, включавшая внутривенное введение Ca-ДПТУ по 1–2 г в сут (0–5, 16–25 сут) и Zn-ДПТУ по 2–3 г в сут (6–15 сут), 1 г в сут (26–332 сут), 2–3 г в неделю (333–849 сут) и далее по 1–2 г в месяц, предупредила отложение в органах 99 % америция, поступившего в кровь. За первые 2 месяца лечения с мочой выведено 31 МБк, за первый год — 33,1 МБк, а всего за время лечения — 33,2 МБк ^{241}Am . За это время пострадавшему было введено 584 г Ca-ДПТУ и Zn-ДПТУ, из которых более 500 г цинкацина.

Показано, что пролонгированное введение цинкацина оказалось эффективнее, чем однократное. Длительное, в течение 5 лет, применение Zn-ДПТУ в количестве 580 г не вызывало видимых токсических эффектов в течение указанного срока [65].

Во Франции около 600 рабочих после инкорпорации трансурановых нуклидов (ТУН) получали Zn-ДПТУ однократно, а 200 человек многократно по 120 г в течение 4,5 лет. При этом выведение меди и цинка из организма было незначительным [66]. Для экстренной медицинской помощи при аварийном поступлении ТУН у человека использовали ингаляцию пентацина в дозе 500 мг, что привело к поступлению в трахеобронхиальную область 130 мг комплексона. Это количество пентацина является эффективным для выведения ТУН из организма человека.

Данные клинических исследований подтверждают доказанные в эксперименте безопасность и декорпорационную эффективность цинкацина и свидетельствуют о целесообразности проведения клинических исследований препарата для ингаляционного применения в качестве средства выведения ТУН из организма.

В 2004 г. в США Ca- и Zn-ДТРА признаны орфанными препаратами и без дополнительных клинических исследований FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов) утвердило новые инструкции по медицинскому применению этих препаратов [57–59]. В 2007 г. президент США подписал директивы национальной безопасности HSPD-18 «Медицинское противодействие оружию массового поражения» [67] и HSPD-21 «Здоровье населения и медицинская готовность» [68], в соответствии с которыми строится государственная система по ликвидации последствий массовых радиационных поражений, радиационных аварий и радиационного терроризма, которая, в частности, предусматривает закладку в госрезерв Ca- и Zn-ДТРА, закупаемых в ФРГ.

В Российской Федерации в 2006 г. в соответствии с законодательством было прекращено производство цинкацина и запрещено его медицинское применение. Попытки разрешения клинических исследований цинкацина пока успехом не увенчались, хотя в период, когда цинкацин был разрешен, была проведена клиническая оценка переносимости и эффективности препарата на 16 пациентах [34].

Цинкацин вводился внутривенно медленно в виде 5 % раствора в объеме 5 мл ежедневно в течение 3 дней. Проведенное наблюдение показало, что общее состояние пациентов оставалось удовлетворительным, жалоб на ухудшение самочувствия не было. Отклонений показателей пульса и АД от нормальных величин не наблюдалось. Исследования биохимических показателей, коагулограммы, функции внешнего дыхания, кислотно-щелочного баланса и газов крови, анализы крови, выполненные в динамике, не показали существенных изменений по сравнению с

исходными величинами. Патологических примесей в анализах мочи также не было выявлено.

У восьми пациентов, которые ранее работали с плутонием и америцием, после введения цинкацина в моче и кале обнаружены эти элементы, хотя ранее их обнаружить не удавалось. Суммарная активность плутония и америция, выделенная с мочой за 3 сут лечения, у данной группы больных находилась в пределах 2,7–9,5 Бк.

В работе сделано заключение о том, что при внутривенном введении 5 % раствора цинкацина по 5 мл в течение 3 дней подряд пациентам, имевшим профессиональный контакт с плутонием и америцием, переносимость препарата удовлетворительная. Не выявлено снижения уровня железа и кальция в крови. Показано, что при уровнях инкорпорации ^{241}Am , превышающих допустимое содержание, отмечаются наибольшие уровни экскреции суммарной α -активности плутония и америция после введения цинкацина.

Выводы

1. Из комплексообразователей, используемых с целью профилактики и лечения поражений радиоактивными веществами, в развитых странах мира (США, ЕС, Япония, Китай) к медицинскому применению разрешены Са- и Zn-ДТРА в виде ингаляций и инъекционных растворов. В России производится и разрешен к применению только пентацин.
2. Сравнительная характеристика свойств пентацина и цинкацина свидетельствует о принципиальной однотипности их биологического действия. Вместе с тем, цинкацин характеризуется менее выраженной токсичностью и избирательностью действия в отношении радионуклидов.
3. Учитывая совокупность особенностей биологического действия пентацина и цинкацина в схемах профилактики и лечения поражений, целесообразно применять сначала пентацин, затем цинкацин, что повышает эффективность и снижает негативные проявления от длительного применения препарата пентацин в режиме монотерапии.
4. Цинкацином пролечены сотни пострадавших, показана его эффективность, безопасность и меньшая токсичность, но в России он не разрешен к медицинскому применению. Необходимо приложить максимальные усилия для исправления такого положения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Schwarzenbach G., Kampitsch T., Steiner R., Komplexe I.* Über die Salzbildung der Nitrilotriessigsäure. // *Helv. Chim. Acta*, 1945, **28**, No. 1, P. 828–840.

2. *Schwarzenbach G., Kampitsch T., Steiner R.* Komplexe II. Das Komplexbildungsvermögen von Iminodisessigsäure, Methyliminodisessigsäure, Aminomalonsäure und Aminomalonsäure-diessigsäure. // *Helv. Chim. Acta*, 1945, **28**, No. 1, P. 1133–1143.
3. *Семенов Д.И., Трегубенко И.П.* Комплексоны в биологии и медицине. — Свердловск: УНЦ АН СССР, 1984, 289 с.
4. Комплексонометрия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. — М.: Госхимиздат, 1958, 246 с.
5. *Семенов Д.И.* Комплексоны в биологии и медицине. // *Природа*, 1959, № 8, С. 25–32.
6. *Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Колпакова И.Д.* Комплексоны. — М.: Химия, 1970, 416 с.
7. *Тихонова Л.И.* Комплексообразование циркония с некоторыми полиаминополиуксусными кислотами. // *Ж. неорг. хим.*, 1967, **12**, № 4, С. 939–943.
8. *Разбитная Л.М.* Исследования комплексообразования церия, иттрия и уранила с полиаминополиуксусными кислотами. Автореферат дис. канд. хим. наук. — М.: 1964, 22 с.
9. *Москвин А.И.* Исследования комплексообразования Pu^{3+} , Am^{3+} , Cm^{3+} с нитрилотриуксусной и диэтилентриаминпентауксусной кислотами. // *Радиоохимия*, 1971, **13**, № 4, С. 575–581.
10. *Пискунов Е.М., Рыков А.Г.* Исследования комплексообразования с ДТРА. Торий (IV). // *Радиоохимия*, 1972, **14**, № 2, С. 260–264.
11. *Пискунов Е.М., Рыков А.Г.* Исследования комплексообразования с ДТРА. Уран (IV). // *Радиоохимия*, 1972, **14**, № 2, С. 265–268.
12. *Пискунов Е.М., Рыков А.Г.* Исследования комплексообразования с ДТРА. Плутоний (IV). // *Радиоохимия*, 1972, **14**, № 2, С. 332–334.
13. *Catsch A.* Experimenteller Beitrage zur Frage der Bleidelkorporation durch Chelatbildner. // *Arzneim.-Forsch.*, 1967, **17**, S. 493–495.
14. *Chiadot P., Lafuma J.* Toxicité aiguë des chélatants thérapeutiques utilisables dans l'industrie nucléaire. // *Rev. d'hygiene Med. Soc.*, 1962, **10**, P. 391–401.
15. *Planas-Bohne F., Ebel H.* Dependence of ДТРА-toxicity on the treatment schedule. // *Health Phys.*, 1975, **29**, No. 1, P. 103–106.
16. *Health physics in the People's Republic of China.* // *Health Phys.*, 1981, **41**, No. 3, P. 585–588.
17. *Volf V.* Treatment of incorporated transuranum element. // *Techn. Rep. Series No. 184.* Vienna, IAEA, 1978, 168 pp.
18. *Seidel A.* Metabolismus und Toxizität Therapeutischer Chelatbildner. // *Strahlentherapie.* 1970, **139**, No. 7, S. 603–610.
19. *Doolan P.D., Schwartz S.L., Hayes I.R. et al.* An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate

- and diethylenetriaminetetraacetate in the rat. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1967, **10**, No. 3, P. 481–500.
20. *Srot Z., Zylicz E., Zablota R. et al.* Badania porownawcze toksycznosci I efektywnosci chelatow kwasu dwuetylenotrojaminopeciooctawego: Na_3CaDTPA , Na_3ZnDTPA i Na_3MnDTPA stosowanych do usuwania ^{46}Sc , ^{65}Zn i ^{144}Ce z organizmu szczura. // *Nucloonia*, 1974, **19**, No. 10, P. 917–931.
 21. *Taylor G.N., Williams J.L., Roberts H. et al.* Increased toxicity of Na_3CaDTPA when given by protracted administration. // *Health Phys.*, 1974, **27**, No. 3, P. 285–288.
 22. *Ebel H.* Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. // *Strahlentherapie*. 1975. **149**, No. 4, S. 450–456.
 23. *Taylor G.N., Mays Ch.W.* Fetal injury induced by CaDTPA in dogs. // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 6, P. 858–860.
 24. *Brummett E.S., Mays Ch.W.* Teratological studies of ZnDTPA in mice. // *Health Phys.*, 1977, **33**, No. 6, P. 624–626.
 25. *Calder S.E., Mays Ch.W., Taylor G.N., Brammer Th.* Zn-DTPA safety in the mouse fetus. // *Health Phys.*, 1979, **36**, No. 4, P. 524–526.
 26. *Mays Ch.W., Taylor G.N., Fischer D.R.* Estimated toxicity of Ca-DTPA to the human fetus. // *Health Phys.*, 1976, **30**, No. 2, P. 247–249.
 27. *Reuters T.* Pentetate calcium Trisodium. // *Micromedex, Poisindex, Management*, 2011, 21 pp.
 28. *Seidel A., Volf V.* Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA . // *Health Phys.*, 1972, **22**, No. 6, P. 779–783.
 29. *Taylor G.N., Lloyd R.D., Boseman J.J. et al.* Removal of plutonium from beagles using Ca-DTPA and Zn-DTPA : Effects of initial DTPA injection. // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 2, P. 201–210.
 30. *Carbaugh E.H., Lynch T.P., Cannon C.N. et al.* Case study: three acute ^{241}Am inhalations with DTPA therapy. // *Health Phys.*, 2010, **99**, No. 4, P. 539–546.
 31. *Akashi M., Tanosaki S., Kuroiwa N. et al.* Effects of a chelating agent DTPA on excretion of heavy metal ions in healthy volunteers. // In: “IRPA 10, 10th Internat. Congress of the internat. Radiation Protection”. P-3a-194. 2000. Hiroshima.
 32. *Catsch A.* Removal of transuranic elements by chelating agents. Facts, open questions and prospects. // In: “Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides”. Vienna. IAEA, 1976, P. 295–305.
 33. *Lineoln T.A.* The use of DTPA and induced sputum as diagnostic techniques after internal contamination. // In: “Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides”. Vienna. IAEA, 1976, P. 203–208.
 34. *Гастева Г.Н., Краснюк В.И., Бадьин В.И. и соавт.* Клиническая оценка переносимости и эффективности препарата «цинкацин» при инкорпорации плутония и америция в организм человека. // *Медицина труда и пром. экология*, 2005, № 3, С. 42–45.
 35. *Щадилов А.Е., Хохряков В.Ф., Кудрявцева Т.И. и соавт.* Влияние пентамина на уровень экскреции плутония из организма человека. // *Бюлл. сибир. мед.*, 2005, № 2, 128–132.
 36. *Grappin L., Berard Ph., Menetrier F. et al.* Exposure to actinides: report on Ca-DTPA injections in CEA-AREVA centres. // *Radioprotection*, 2007, **42**, No. 2, P. 163–196.
 37. *Ohlenschlager L.* Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. // *Health Phys.*, 1976, **30**, No. 2, P. 249–250.
 38. *Ohlenschlager L., Schieferdecker H., Smidt-Martin W.* Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body. // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 5, P. 694–699.
 39. *Robinson B., Heid K.R., Aldridge T.H., Glenn R.D.* 1976 Hanford Americium Exposure Incident: organ burden and radiation dose estimates. // *Health Phys.*, 1983, **45**, No. 4, P. 911–921.
 40. *Любчанский Э.П.* Применение Na_3Ca ДТПА (пентамина) для удаления Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 1965, **10**, № 1, С. 45–49.
 41. *Любчанский Э.П.* Применение Na_3Ca ДТПА (пентамина) для выведения Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении. // В кн.: «Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов». – М., Атомиздат, 1966, С. 471–476.
 42. *Любчанский Э.П., Кошурникова Н.А.* Профилактическое применение аэрозолей ДТПА у крыс при хронической ингаляции Pu^{239} . // *Мед. радиол.*, 1968, **13**, № 10, С. 46–51.
 43. *Кошурникова Н.А., Любчанский Э.П.* Влияние профилактического вдыхания пентамина на отдаленные последствия ингаляции Pu^{239} . // *Мед. радиол.*, 1969, **14**, № 9, С. 29–34.
 44. *Dudley R.E., Muggenburg B.A., Cuddihy R.G. et al.* Nasal absorption of DTPA in rats. // *Health Phys.*, 1980, **38**, No. 5, P. 763–768.
 45. *Dudley R.E., Muggenburg B.A., Cuddihy R.G. et al.* Absorption of DTPA from the respiratory tracts of beagle dogs. // *LF-60 (12-78)*, 1978, P. 195–199. (ЦНИИ Атоминформ № 517331).
 46. *Stather J.W., Smith H., Bailey M.R. et al.* The retention of $^{14}\text{C-DTPA}$ in human volunteers after inhalation or intravenous injection. // *Health Phys.*, 1983, **44**, No. 1, P. 45–52.
 47. *Aronson A.L., Hammond P.B.* Effect of two chelating agents on the distribution and excretion of lead. // *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1964, **146**, P. 241–251.

48. *Bohne F., Harmuth-Hoene A.E., Kürzinger K. et al.* Metabolism und Toxizität therapeutischer Chelatbildner XII. // *Strahlentherapie*, 1968, **136**, No. 5, S. 609–616.
49. *Bohne F., Harmuth-Hoene A.E., Weber K.M.* Vergleichende Untersuchungen Über die Wirksamkeit von Chelatbildnern bei der Experimentellen Eisenpeicherkrankheit der Ratte. // *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path.*, 1967, **257**, S. 409–419.
50. Patent USA № 7914767. Oral DTPA for radionuclide chelation. 2011.
51. *Reddy J.D., Cobb R.R., Dungan N.W. et al.* Preclinical toxicology, pharmacology, and efficacy of a novel orally administered diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) formulation. // *Drug Dev. Res.*, 2012, **73**, No. 5 P. 232–242.
52. *Hanker G.N., Weber W., Doyle-Eisele M. et al.* Efficacy of a novel orally administered formulation DTPA tablets for decorporating an intravenously injected radionuclide: a comparison with intravenously administered licensed DTPA. // *Drug Dev. Res.*, 2012, **73**, No. 5, P. 290–298.
53. Patent USA US RE № 42748 E. Oral DTPA for radionuclide chelation. 2011.
54. *Shankar G., Weber W., Doyle-Eisele M. et al.* Improved decorporation of the actinide radioelement Am-241 with a novel orally available formulation of DTPA – efficacy and pharmacokinetic studies. // In: ICRR2011, 14th International Congress of Radiation Research. POS23-65. 2011. Warszawa.
55. *Shankar G.N., Weber W., Doyle-Eisele M. et al.* Efficacy of novel orally administered formulation of DTPA tablets for decorporating an intravenously injected radionuclide: a comparison with intravenously administered licensed DTPA. // *Drug Dev. Res.*, 2012, **73**, No. 5, P. 290–298.
56. *Shankar G.N., Potharaju S., Green C.N.* Evaluating the toxicity of novel Zn-DTPA tablet formulation in dogs and rats. // *Drug Dev. Res.*, 2014, **75**, No. 1, P. 37–46.
57. Pentetate calcium trisodium injection. Instruction for use. // www.fda.gov/downloads/drugs/emergencypreparedness/bioterrorismanddrugpreparedness/USM131638.pdf. 2004.
58. Pentetate zinc trisodium injection. Instruction for use. // www.fda.gov/downloads/drugs/emergencypreparedness/bioterrorismanddrugpreparedness/USM131639.pdf. 2004.
59. Calcium DTPA and Zinc DTPA drug products – submitting a new drug application. // U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. August 2004. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
60. Decorporation of radionuclides from the human body. Eds. *Henge-Napoli M.N., Stradling G.N., Taylor D.M.* // *Radiat. Prot. Dosim.*, Special issue, 2000, **87**, No. 1. EUR Report 19330.
61. Guidebook for the treatment of accidental internal radionuclide contamination of workers. Eds. *Gerber G.B., Thomas R.S.* // *Radiat. Prot. Dosim.*, 1992, **41**, No. 1, 49 pp.
62. *Ohlenschlager L.* Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. // *Health Phys.*, 1976, **30**, No. 2, P. 249–250.
63. *Ohlenschlager L., Schieferdecker H., Smidt-Martin W.* Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body // *Health Phys.*, 1978, **35**, No. 5, P. 694–699.
64. *Robinson B., Heid K.R., Aldridge T.H., Glenn R.D.* 1976 Hanford Americium Exposure Incident: organ burden and radiation dose estimates. // *Health Phys.*, 1983, **45**, No. 4, P. 911–921.
65. *Breitenstein B.D., Palmer H.E.* Lifetime follow-up of the 1976 americium accident victim. // *Radiat. Prot. Dosim.*, 1989, **26**, No. 1–4, P. 317–322.
66. *Girand J.-M.* Bilan de l'utilisation du DTPA au CEA et à la COGEMA. Electricite de France – Service de Radioprotection, Document No. 17, March 2001? 5 pp.
67. Homeland security presidentialdirective. HSPD-18 // <http://www.fas.org/irp/offdocs/hspd-18.html>. 2007.
68. Homeland security presidentialdirective. HSPD-21 // <http://www.fas.org/irp/offdocs/hspd-21.html>. 2007

Поступила: 17.11.2014

Принята к публикации: 19.12.2014