

Uticaj heparina na biološko ponašanje ^{99m}Tc -glukoheptonata

Vera Jovanović, Mirjana Jovanović i Tatjana Maksin

Stručni rad
U D K 616.61:615.273
Prispjelo: 2. veljače 1988.

Institut »Boris Kidrič« Vinča

Ispitan je uticaj antikoagulantnog leka heparina na radiohemijski sastav i biološku distribuciju renalnog preparata ^{99m}Tc -glukoheptonata.

Međudejstvo leka i radiofarmaceutika ispitano je u invitro uslovima, primenom radiohromatografske metode. Povećana koncentracija heparina dala

je smanjenje frakcije ^{99m}Tc -glukoheptonata i povećan sadržaj frakcije koja odgovara ^{99m}Tc -heparinu.

Biološkim eksperimentima potvrđeno je međudejstvo leka i radiofarmaceutika u in vivo uslovima, što se manifestovalo u smanjenju lokalizacije ^{99m}Tc -glukoheptonata u bubrezima.

Ključne reči: biološko ponašanje, ^{99m}Tc -glukoheptonat, heparin

Proučavanje interakcije lekova i radiofarmaceutskih preparata predstavlja jedan od aktuelnih problema u dijagnostičkoj i terapijskoj primeni radiofarmaceutika. Danas postoji široka mogućnost ovog međudejstva zbog veoma rasprostranjene medikamentozne terapije, a i znatne primene radiofarmaceutskih preparata.

Neke od interakcija lekova i radiofarmaceutika danas su već dobro poznate i nisu nepredvidljive. Planchon i saradnici² ustanovili su u količinskim ispitivanjima interakciju kalcijum heparina i ^{99m}Tc -metilendifosfonata (^{99m}Tc -MDP), što su potvrdili i na oglednim životinjama. Kalcijum-heparin ordiniran je pacijentima postoperativno u preventivne svrhe, nakon čega je zapaženo da se ^{99m}Tc -MDP ne lokalizuje u kostima.

Poznati su i drugi lekovi koji interreaguju sa radiofarmaceutskim preparatima. Vang i saradnici³ utvrdili su da antacidni lek (aluminijum hidroksid) izaziva hiperalbuminemiju, koja je sprečila dobijanje skena želuca sa ^{99m}Tc -pertehnetatom. Bobinet i saradnici⁴ utvrdili su da hiperalbuminemija, izazvana antacidnim lekom, menja lokalizaciju ^{99m}Tc -sumpor koloidu, koji se umesto u jetri lokalizuje u plućima.

Cilj našeg rada je bio da se ispita uticaj heparina na radiohemijski sastav, stepen proteinskog vezivanja i biološku distribuciju ^{99m}Tc -glukoheptonata (^{99m}Tc -Glhept.).

MATERIJAL I METODE

U eksperimentalnom radu korišćen je Sn-glukoheptonat u liofilizovanom obliku, koji je obeležen sa ^{99m}Tc -pertehnetatom dobijenim od ^{99}Mo - ^{99m}Tc generatora proizvodnje Instituta za radioizotope u Vinči. Na-heparin, 5000 IJ/ml proizvod »Golenike« Zemun.

Radiohromatografska analiza

Ovom metodom određen je radiohemijski sastav i prinos obeležavanja ^{99m}Tc -glukoheptonatu u funkciji koncentracije heparina. Pripremljene su smeše ^{99m}Tc -Glhept i heparina u koncentraciji od: 30, 60, 150 i 300 IJ/ml. Korišćena je tankoslojna hromato-

grafija na trakama (2x20 cm) silika gela (Merck, Darmstadt Kieselgel 60, code number 562 G). Na trećem santimetru od donjeg ruba trake naneto je 10 μl pripremljene smeše. Kao mobilna faza za razvijanje hromatograma korišćen je metanol i aceton u volumnom odnosu 1:1. Front rastvarača od 15 cm postiže se za 45 minuta. Nakon razvijanja trake su sušene na vazduhu i sečene po 1 cm. Raspodela radioaktivnosti merena je u automatskom jamastom scintilacionom brojaču. Količina pojedinih frakcija izračunata je iz odnosa razdvojenih frakcija prema ukupnoj radioaktivnosti trake.

Proteinsko vezivanje

Za određivanje stepena proteinskog vezivanja ^{99m}Tc -Glhept u funkciji koncentracije heparina primenjena je taložna metoda pomoću 20% trihlorsirćetne kiseline.

Uzorci za analizu pripremljeni su tako da je humani serum albumin (HSA) uzet u znatnom višku u odnosu na ^{99m}Tc -Glhept. Na 4 ml HSA dodato je 10 μl ^{99m}Tc -Glhept. Pripremljene su smeše sa sledećim koncentracijama heparina: 30, 60, 150 i 300 IJ/ml. Uzorci se inkubirani na 37°C u toku jednog sata, posle čega je proteinski vezana frakcija ^{99m}Tc -Glhept odvojena taloženjem pomoću 20% trihlorsirćetne kiseline. Procenat proteinski vezanog preparata izračunat je iz odnosa prema ukupnoj radioaktivnosti.

Biološka distribucija

Ispitana je biološka distribucija ^{99m}Tc -Glhept u funkciji date doze heparina.

Korišćeni su wistar pacovi, mužjaci, telesne mase od 100 do 150 g. U dorzalnu repnu venu prvo je injiciran heparin sa dozama od: 300, 600, 1500 i 3000 IJ/kg t.m., a zatim ^{99m}Tc -Glhept u zapremini od 0,1 ml i aktivnost oko 37 kBq. Životinje su žrtvovane jedan sat nakon aplikacije preparata. Vađeni su pojedini organi, čija je radioaktivnost merena u jamastom scintilacionom brojaču. Procenat raspodele radioaktivnosti u ispitivanim organima izračunat je iz odnosa prema apliciranoj dozi koja predstavlja standardni uzorak.

REZULTATI I DISKUSIJA

Prinos obeležavanja i radiohemijski sastav ^{99m}Tc-Glhept bez i sa heparinom prikazani su u tabeli 1.

TABELA 1.
PROCENAT RAZDVOJENIH FRAKCIJA
^{99m}Tc-GLUKOHEPTONATA U FUNKCIJI
KONCENTRACIJE HEPARINA

Preparat	0,00	Rf — vrednosti		
		0,35	0,80	1,00
^{99m} Tc-Glhept	0,5±0,3	98,8±0,6	—	1,2±0,4
30 IJ/ml	1,3±0,4	91,1±1,2	7,0±2,3	0,5±0,07
60 IJ/ml	—	89,8±2,7	9,3±1,1	1,2±0,8
150 IJ/ml	—	89,4±3,1	9,8±2,7	0,9±1,0
300 IJ/ml	—	84,3±2,3	12,2±1,8	3,5±2,1

TABELA 2.
PROCENAT PROTEINSKOG VEZIVANJA
^{99m}Tc-GLUKOHEPTONATA U FUNKCIJI
KONCENTRACIJE HEPARINA

Preparat	Kontrolni uzorak	Koncentracija heparina (IJ/ml)			
		30	60	150	300
^{99m} Tc-Glhept	85,0±2,8	91,3±1,5	92,8±1,0	92,6±1,7	94,3±1,8
Povećanje	—	7,4	9,2	8,9	10,9

TABELA 3.
PROCENAT DISTRIBUCIJE
^{99m}Tc-GLUKOHEPTONATA U FUNKCIJI DATE
DOZE HEPARINA (‰/ORGANU)

Organi	Kontrola	Doze heparina (IJ/kg t.m.)			
		300	600	1500	3000
Krv (‰/ml)	0,3—0,5	0,2—0,4	0,1—0,4	0,3—0,5	0,2—0,5
Pluća	0,4—0,5	0,4—0,5	0,3—0,5	0,4—0,5	0,4—0,6
Jetra	1,3—1,6	1,4—1,4	1,5—1,8	1,1—1,5	1,2—1,5
Slezina	0,4—0,6	0,3—0,6	0,2—0,9	0,07—0,1	0,05—0,08
Bubrezi	19,6—23,0	13,8—20,5	12,3—18,6	11,5—18,4	11,8—17,2
Zeludac	0,1—0,4	0,2—0,4	0,1—0,3	0,2—0,5	0,2—0,4
Crevo	2,8—4,2	3,0—4,2	2,4—4,5	2,8—4,8	2,4—4,7

Iz dobijenih rezultata vidi se da je prinos obeležavanja dobijen na kontrolnom radiohromatogramu visok i iznosi 98,8±0,6%. Međutim, sa povećanjem koncentracije heparina smanjuje se prinos obe-

ležavanja. Najveća ispitana koncentracija heparina (300 IJ/ml) umanjila je prinos obeležavanja za oko 15%. Sem toga, izmenjen je radiohemijski sastav ispitivane smeše u prisustvu heparina. Na radiohromatogramu razdvojena je nova frakcija, koja pripada ^{99m}Tc-heparinu, što je potvrđeno analizom obeleženog heparina.

Određen je jedan od važnih farmakokinetičkih parametara stepen proteinskog vezivanja ^{99m}Tc-Glhept u funkciji koncentracije heparina. Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 2.

Rezultati pokazuju da se sa povećanjem koncentracije heparina povećava i stepen proteinskog vezivanja ^{99m}Tc-Glhept od 7,4 do 10,9%. Znači, heparin smanjuje sadržaj farmakološki aktivnog preparata u krvnoj cirkulaciji.

Ovako dobijeni rezultati proteinskog vezivanja upućuju na smanjenje lokalizacije ^{99m}Tc-Glhept u bubrezima, što je ispitano na oglednim životinjama.

Dobijeni rezultati biološke distribucije ^{99m}Tc-Glhept u funkciji koncentracije heparina prikazani su u tabeli 3.

Date doze heparina nisu uticale na promenu lokalizacije ^{99m}Tc-Glhept u svim ispitivanim organima izuzev bubrega. Najveća ispitana doza od 3000 IJ/kg t.m. izazvala je smanjenje lokalizacije ^{99m}Tc-Glhept u bubrezima od 21,5±1,2 do 12,6±2,0%, što iznosi za 41,4% niže u odnosu na kontrolnu grupu životinja.

ZAKLJUČAK

U radu je utvrđen farmaceutski i farmakokinetički oblik interakcije heparina i ^{99m}Tc-glukoheptonata, što je potvrđeno radiohromatografskom analizom i biološkom distribucijom.

U funkciji sa porastom date doze heparina signifikantno je smanjena lokalizacija ^{99m}Tc-glukoheptonata u bubrezima.

Ovi rezultati imaju i klinički značaj jer sugeriraju da prilikom svake radiodijagnostičke pretrage treba imati u vidu i prethodnu medikamentoznu terapiju pacijenta.

LITERATURA

1. Bobinet D, Sevrin R, Zurbriggen M, Spolter L, Cohen M. Lung uptake of ^{99m}Tc-sulfur colloid in patient exhibiting presence of Al³⁺ in plasma. J Nucl Med 1974;15(12):1220—2.
2. Planchon C, Donadien A, Perez R, Cousins J. Calcium heparinate induced extraosseous uptake in bone scanning. Eur J Nucl Med 1973;8:113—7.
3. Wang T, Fawwaz R, Esser P, Johnson Ph. Altered body distribution of (^{99m}Tc) pertechnetate in iatrogenic hyperalbuminemia. J Nucl Med 1978;19(4):381—3.

Abstract

THE INFLUENCE OF HEPARIN ON THE BIOLOGICAL DISTRIBUTION OF ^{99m}Tc-GLUKOHEPTONATE

Vera Jovanović, Mirjana Jovanović and Tatjana Maksin

Nuclear Institute »Boris Kidrič«, Vinča

The influence of heparin as the anticoagulant drug on the radiochemical composition and biological distribution of the renal reagent ^{99m}Tc-Glucoheptonate was examined.

The interaction of the drug and radiopharmaceutical was examined under »in vitro« conditions, by radiochromatographic method.

The increased concentration of heparin caused the decrease of ^{99m}Tc-Glucoheptonate fraction and, increased content of ^{99m}Tc-heparin fraction.

Biological experiment confirmed interaction of drug and radiopharmaceutical also in »in vivo« conditions.

Decreased localization of ^{99m}Tc-Glucoheptonate in kidneys was observed.

Key words: biological distribution, ^{99m}Tc-Glucoheptonate, heparin

Received: February 2, 1988