

КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ФАРМАКОКИНЕТИКАТА И ЕФЕКТИВНОСТТА НА ИЗОТОПНО БЕЛЯЗАНИ ДЪЛГОВЕРИЖНИ ФЕНИЛАЛКАНОВИ КИСЕЛИНИ КАТО СРЕДСТВА ЗА ДИАГНОСТИКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Манолов

Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

CLINICAL STUDY OF PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF ISOTOPICALLY LABELLED LONG-CHAIN PHENYLALKANOIC ACIDS AS DIAGNOSTIC MEANS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

I. Manolov

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме:	Изотопно белязаните дълговерижни ω -фенилалканови киселини с права и разклонена верига са изследвани върху хора със сърдечно-съдови проблеми с оглед прилагането им за диагностика и лечение на сърдечно-съдови заболявания. Направен е опит за установяване на зависимостта структура-активност.
Ключови думи:	изотопно белязани фенилалканови киселини, кардиомиопатия, миокардна резорбция, зависимост структура-активност
Адрес за кореспонденция:	Илия Манолов, Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. „Дунав“ № 2, 1000 София, тел. 02 92 36 519
Abstract:	The isotopically labelled long chain ω -phenylalkanoic acids with straight and methyl branched carbon chain were tested on different patients with cardiac problems for the establishment of the pharmacological effects because of their application for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Structure-activity relationship was studied.
Key words:	isotopically labelled phenylalkanoic acids, cardiomyopathy, myocardial resorption, structure-activity relationship
Address for correspondence:	Iliia Manolov, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav St, Bg – 1000 Sofia, tel.: +359 2 9236 519

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ИЗОТОПНО БЕЛЯЗАНИ ДЪЛГОВЕРИЖНИ ФЕНИЛАЛКАНОВИ КИСЕЛИНИ С ПРАВА И РАЗКЛОНЕНА ВЕРИГА ВЪРХУ ХОРА

Machulla et al. [1] за първи път съобщават за инжектиране на синтезирана от тях през 1981 г. 15-(p - ^{123}I -йодофенил)пентадеканова киселина на пациенти с цел изследване сърдечния метаболизъм на мастните киселини. При пациенти, страдащи от сърдечна недостатъчност, активността на маркера в кръвта намалява до 40% през първите седем минути, като миокардът и инфарктните зони се визуализират добре. През първите 39 часа около 80% от маркера се екскретират чрез урината. Полувремето за елиминиране при здрави сърца е 30-40 мин, докато в болните части на сърцето времето нараства до 160 мин.

Изследван е сърдечният метаболизъм на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-пентадеканова киселина след интракоронарно приложение. Показано е, че резорбцията на радиомаркера в нормален миокард е хомогенна, докато при запушени артерии е отбелязана намалена резорбция [2].

Schad u съавт. [3] изследват миокардния метаболизъм на мастни киселини с помощта на коронарна ангиография и вентрикулография при 50 пациенти. Инжектира се 1 mCi 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-пентадеканова киселина. С помощта на това изследване се установява стар миокарден инфаркт. В тези области се отчита минимална или липсваща метаболитна активност.

Matsunari et al. оценяват началната кинетика на 15-(p - ^{125}I -йодофенил)-3-метилпентадекановата киселина в лявоventрикулен миокард при

10 пациенти със стар миокарден инфаркт, прилагайки SPECT. Изследването се провежда от 2 до 14 минути след инжектирането на радиомаркера. Използва се и $^{201}\text{TlCl}$ [4]. Същите автори [5] оценяват сърдечната резорбция и клирънс на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-(R,S)-метилпентадеканова киселина с помощта на сцинтиграфско изследване с насоченост към лявоventрикулната фракция при 34 пациенти с исхемичен сърдечен порок. Изследването потвърждава полезността на радиобелязаната фенилалканова киселина за прецизно определяне дисфункцията на левия вентрикул [6].

Takeishi et al. [7] изследват същия радиомаркер с оглед намиране на оптимално изображение, ранно откриване и диагностициране на антрациклинова кардиотоксичност. Изследвани са 13 пациенти, лекувани с антрациклинови антибиотици. В проучването са участвали 10 здрави контролни пациенти. Показано е, че чрез миокардното изображение могат да се открият миокардни увреждания при пациенти, третирани с антрациклин, в начален стадий, когато сърдечната систолна и диастолна функция е все още запазена. Ранното откриване на антрациклинова кардиотоксичност би намалило броя на смъртните случаи.

За оценка на миокардната резорбция на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадекановата киселина са изследвани 19 пациенти с исхемичен сърдечен порок и лявоventрикулна хипертрофия (средна възраст 63 години – 14 мъже и 5 жени). Данните се сравняват и с лявоventрикулната маса [8].

Kobayashi et al. [9] провеждат опити за едновременно оценяване на миокардната перфузия и мастнокиселинния метаболизъм незабавно след инжектиране на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина на 10 пациенти с ангина пекторис, 11 пациенти с остър миокарден инфаркт и 6 пациенти с неисхемичен сърдечен порок. Получените резултати показват, че миокардната перфузия може да се оценява няколко минути след инжектиране на маркера с помощта на SPECT. По този начин може да се оцени и миокардният метаболизъм на мастните киселини при по-късно сцинтиграфско изображение.

Knapp и съвм. [10] съобщават за използването на изотопно белязани мастни киселини за оценяване на миокардната жизнеспособност и диагностичните им възможности за исхемия и остър миокарден инфаркт.

Takeuchi и съвм. [11] изучават системното и лявоventрикулното регионално миокардно разпределение на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина при 13 здрави доб-

роволци със средна възраст 44 год. Показано е разпределението на радионуклида в сърце, бял дроб и черен дроб. Крайните резултати показват, че миокардното регионално разпределение на маркера не е винаги еднакво дори и при здрави доброволци.

Narita и съвм. [12] с оглед изучаване приложимостта на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина за диагностика на дилатативна кардиомиопатия изследват 14 пациенти и 9 доброволци. Получените резултати показват, че при пациенти с дилатативна кардиомиопатия смущението в метаболизма на мастни киселини се манифестира преди появата на абнормност в перфузията и/или миокардната некроза да станат забележими. Количественото определяне на маркера може да се прилага за определяне на прогнозата за пациенти с дилатативна кардиомиопатия.

Takeishi et al. [13] си поставят задача за установяване потенциалната диагностична стойност на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина при сцинтиграфско изследване за откриване на промени в миокардния метаболизъм на мастни киселини при пациенти с ангина пекторис. Изследвани са 28 пациенти с ангина пекторис в безболкова фаза на заболяването – паралелно с използване на ^{99}Tc . Местоположението на намалената резорбция съвпада с мястото на най-значителното коронарно поражение. Потвърждава се становището и на други изследователи, че използването на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина при изобразяване на мастнокиселинния метаболизъм е по-чувствителен метод за откриване на миокардна исхемия, отколкото използването на ^{99}Tc . Те изучават приложимостта на 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина за откриване на пациенти със стабилна ангина пекторис и за изясняване клиничното значение на абнормните изображения с използвания радионуклид. Изследвани са 46 пациенти в покой и по време на натоварване с предполагаема ангина пекторис. Изобразяването с посочения радиомаркер открива 43% от пациентите със значителна коронарна артериална стеноза (в покой) и 59% от пациентите по време на физическо напрежение – предизвиканата миокардна исхемия. Резултатите потвърждават възможностите по този начин да се открие коронарна артериална стеноза и миокардна исхемия, предизвикана по време на физическо усилие [14].

Nishimura et al. [15] съобщават, че 15-(p - ^{123}I)-йодофенил)-3-метилпентадекановата киселина проявява уникални свойства за потенциално използване в определянето на миокардния ме-

таболизъм. Предишни експериментални и клинични изследвания показват, че смущенията на миокардния метаболизъм предхождат нарушението в миокардната перфузия в хипертрофичен миокард. Данните разкриват възможностите за приложение на радионуклида за оценяване на хипертрофична кардиомиопатия и за прогнозиране хода на заболяването.

Sasaki [16] провежда изследване с помощта на SPECT-томография на 30 пациенти с прогресивна мускулна дистрофия, използвайки 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина и ^{201}Tl . Комбинираната миокардна сцинтиграфия с ^{201}Tl и изотопно белязана мастна киселина осигурява точна оценка на прогресията на сърдечните поражения при прогресивна мускулна дистрофия чрез откриване на абнормност в миокардния метаболизъм на използваната мастна киселина. Това от своя страна спомага за правилното определяне функцията на лявата камера.

Nakata et al. [17] използва 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина – подходящ маркер за откриване на увреден метаболизъм на мастни киселини и дискинезия при хипертрофична кардиомиопатия. По този начин се осигурява и етиологична информация за регионалната дисфункция при хипертрофична кардиомиопатия.

Проучена е кинетиката на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадекановата киселина при високи нива на глюкозата в кръвта [18-21]. След орално приемане на глюкоза се изследва миокардната резорбция на белязаното вещество. Показано е, че миокардният клирънс е по-бърз след обременяване с глюкоза, отколкото при състояние на глад. След обременяване с глюкоза клирънсът при исхемичен миокард е по-бърз от клирънса при неисхемичен миокард. Оралният прием на глюкоза позволява по-добра откриваемост на области с увреден метаболизъм на мастни киселини, което се дължи на стесняване на коронарната артерия. Съчетаното използване на радиоiodираната мастна киселина с орално приемане на глюкоза може да бъде нов подход за неинвазивно диагностициране на заболяване на коронарните артерии.

Taki et al. [22] изследват 84 пациенти с хронично коронарно заболяване (60 ± 10 години). Използва се 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадекановата киселина за определяне промените в миокардния метаболизъм на мастни киселини преди и след ревакуларизация, както и възможността чрез радионуклида да се предвиди функционалното възстановяване на пациенти с хронично заболяване на коронарните артерии. Намерено е, че функционалното подобряване

след ревакуларизация е тясно свързано с възстановяването на резорбцията на радиомаркера.

Kim и съавт. [23] установяват, че нарушението в мастнокиселинния метаболизъм се срещат и при дясновентрикулна хипертрофия. Обект на изследването са пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ); първична белодробна хипертензия; упорита белодробна туберкулоза; трикуспидална недостатъчност, белодробен емболизъм, междупредсърден дефект; междукामерен дефект. Резултатите от изследването показват, че нарушение в мастнокиселинния метаболизъм може да се открие в хипертрофирал десен вентрикул, дължащ се на дясновентрикулно обременяване.

Tsubokawa и съавт. [24] описват клиничните резултати при пациент с остър миокарден инфаркт, успешно лекуван с интракоронарна тромболитична терапия. Използвана е 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина. В ЕКГ възстановяването на дълбоките отрицателни Т-вълни се свързва с метаболитното възстановяване на засегнатите области на миокарда при изследвания пациент.

Изследвани са 38 пациенти, 18 от тях със стар миокарден инфаркт и 20 – с ангина пекторис. Използвана е 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина за SPECT изображение. Получените данни показват, че забавеният клирънс след ангиопластика е израз на повишена степен на усвояване на мастните киселини при пациенти с хронично коронарно-артериално заболяване [25].

Kobayishi и съавт. [26] провеждат изследване с оглед изясняване възможността за едновременно определяне на миокардната перфузия и метаболизма на мастни киселини, използвайки еднократно инжектиране на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина при пациенти с остър коронарен синдром. Изследвани са 30 пациенти с нестабилна ангина пекторис и 15 пациенти с остър миокарден инфаркт. Непосредствено след инжектиране на радиомаркера може да се определят миокардната перфузия и метаболизмът на мастните киселини.

Nakata et al. [27] изучават при хората твърде спорния проблем относно способността да се запази миоцитната жизнеспособност и сърдечната функция след краткотрайна исхемия. Дисфункционалният, но жизнеспособен миокард показва намален мастнокиселинен метаболизъм въпреки възстановената коронарна перфузия. Търсено е дали **прединфарктната ангина** може да има връзка със запазването на клетъчната жизнеспособност и по-доброто и бързо функционално възстановяване на миокарда.

Томографски изображения с $^{201}\text{TlCl}$ и 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина са получени при 32 пациенти с първичен остър миокарден инфаркт. На тях им е направена коронарна ангиопластика. Резултатите показват, че прединфарктната ангина запазва миоцитната жизнеспособност по отношение метаболизма на мастните киселини.

Hambye и съавт. [28] откриват разлики в резорбцията на радионуклида в определени части на миокарда. Според тях това е израз на функционално възстановяване на пациенти с неотдавна прекаран миокарден инфаркт. Изследването показва, че 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-3-R,S-метилпентадекановата киселина е подходящ маркер за определяне жизнеспособността на пациенти с хронична исхемична дисфункция на лявата камера.

De Greeter et al. [29] изследват влиянието на оралния прием на глюкоза върху биоразпределението на 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина при здрави доброволци. Изследването е проведено при два режима: единият след най-малко 12-часово гладуване и втори прием на глюкоза (75 g) 60 мин преди приложение на маркера, последвано от прием на храна, обогатена с въглехидрати и протеини. Резултатите показват, че приемът на глюкоза подобрява в значителна степен мастнокиселинния метаболизъм в миокарда.

Heller и съавт. [30] изучават миокардното визуализиране при използване на 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-пентадеканова киселина при режим на глад и нормално хранене. Резултатите показват, че маркерът с права въглеродна верига може да се използва за идентифициране на миокардна жизнеспособност при пациенти с коронарно-артериално заболяване и лявокамерна дисфункция. Гладът не е необходимо условие за определяне на миокардна жизнеспособност.

Tanaka [31] провежда изследване с оглед изясняване значимостта на лявокамерното кръвообращение и метаболизма на мастните киселини в условията на SPECT сцинтиграфско изследване на пациенти след остър миокарден инфаркт. Изследвани са 52 пациенти, разделени на две групи – стенозни и нестенозни – според наличието или отсъствието на значимо проявена стеноза, доказана чрез коронарна ангиография в хроничната фаза. Установена е различна степен на визуализация при използване на $^{201}\text{TlCl}$ и 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина, и то главно при пациенти от втората група. Това дава основание да се твърди, че подобно изследване служи за установяване на исхемия в хроничната фаза на заболяването.

Yoshinaga и съавт. [32] показват, че използването на 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-3-R,S-метилпентадекановата киселина за лявокамерна сцинтиграфия е възможно при лечение с β -блокери на пациенти с дилатативна кардиомиопатия. Въпреки неголемия брой изследвани болни, резултатите потвърждават съвместимост на β -блокери и радионуклид.

Wang и съавт. [33] провеждат сравнително изследване с оглед определяне приложимостта на [^{18}F]-флуорозезоксиглюкоза при миокарден PET за откриване на жизнеспособен миокард при пациенти с остър миокарден инфаркт. Резултатите от това изследване са показали категорично приложимостта на 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина за миокарден SPECT с оглед определяне на жизнеспособен миокард и отхвърлят тази оценка, получена с [^{18}F]-флуорозезоксиглюкозата.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЗАВИСИМОСТТА СТРУКТУРА-ДЕЙСТВИЕ

Изследвания на зависимостта структура-действие започват успоредно с разработването на методите за синтез и приложението на изотопно белязаните съединения за сърдечна диагностика.

Machulla et al. [34] публикуват данни за резорбцията и елиминирането на различни радиохалогенирани фенолестни киселини в кръвта и сърдечния мускул на мишка. Изследвана е активността на изотопно белязаните съединения, в зависимост от алкиловия остатък, дължината на въглеродната верига, положението на заместителя в бензеновото ядро, вида на радиохалогена. Най-висока степен на кумулиране в сърдечния мускул е установена при фенилалканова киселина с 15 въглеродни атома в алкиловата група и когато радиохалогенът е свързан в р-положение в ароматния пръстен.

Не е отбелязана разлика между радиобромирани и радиоiodирани субстрати. Установена е екскрецията на радионуклида 15-(p - ^{123}I]-йодофенил)-пентадеканова киселина чрез урината и резултатите са в съгласие с очакванията, основани върху принципния метаболитен път на фенилалкановата киселина. Показано е, че алифатните радиоiodирани киселини се натрупват в стомаха и там радиоактивността остава дълго непроменена.

Otto и съавт. [35] изследват приложимостта на верижно разклонени йодирани мастни киселини като агенти за изобразяване на миокарда. Няколко ω -йодоалкил- и ω -йодоарил- β -метилразклонени мастни киселини са изследвани при

плъхове. Активността на изотопа в миокарда се повлиява от дължината на веригата на мастните и мастно-ароматните киселини. Киселини с дължина на веригата 16 въглеродни атома проявяват по-високи нива на активност от киселините с по-малък брой въглеродни атоми. Разклоненията в мастната верига водят до понижаване на съотношението миокард/кръв на радиоактивните нива. Степента на разклонение също повлиява нивото на радиоактивността. Моноалкилирането при β -въглероден атом не намалява нивата за ω -йодоалкилмасните киселини, но диалкилираните производни съществено ги понижават. Разклоненията в ω -йодоарилалкилмасните киселини променят посоката на активност, намаляваща с времето на правоверижните киселини до същински константни нива на активност за разклонените аналози.

Аналогични резултати съобщават *Goodman et al.* [36] относно резорбцията и удълженото задържане в миокарда. Изследванията за тъканно разпределение при плъхове с 14-(p - ^{125}I -йодофенил)-3- R,S -метилпентадеканова киселина показват значителна сърдечна резорбция и забавен тъканен клирънс. Сравнението на миокардната резорбция на радиоодираните метил-разклонени мастни киселини и техните неразклонени аналози е в полза на верижно разклонените мастни киселини. Тези резултати дават основание да се предположи, че механизмът на задържане на изотопа в миокарда се основава на стерично или химично потискане на метаболизма на тези киселини, предизвикано от наличието на метиловата група в структурата на киселините.

Livni и съавт. [37], основавайки се на факта, че след като мастните киселини осигуряват енергийните потребности на миокарда при нормални условия, смятат че промяната може да послужи като ранен индикатор за миокарден проблем. За да се определи потенциалната клинична приложимост с оглед визуализиране на миокарда, е синтезирана 14-(p -йодофенил)-3-метилтетрадеканова киселина, която не претърпява β -окисление. Проведени са изследвания върху биоразпределението и изображението при животни и хора. Резултатите показват, че радиоодираните β -метилфенилалканови киселини бързо се локализируют в миокарда и имат удължено време на задържане там. Продължителното задържане е гаранция за висококачествен образ и СPECT изображение.

Изследвано е субклетъчното разпределение на арил-верижно разклонени и арил-правоверижни йодирани алканови киселини върху женски Sprague-Dawley плъхове с оглед да се изясни дали метаболизмът на тези съединения включва

β -окисление. Намерена е промяна в радиоактивността в различните клетъчни органели, което зависи от дължината на въглеродната верига на киселината. При мастна верига с 15 въглеродни атома – права и разклонена – радионуклидът се намира в по-голяма степен в ядрената мембрана, докато верига от 8 въглеродни атома се локализира в значителна степен в цитозола [38].

Синтезирани са и изследвани 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3- R,S -метилпентадеканова киселина и 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3,3-диметилпентадеканова киселина. Показано е, че за разлика от маркера с права верига, изомерите с разклонена верига се задържат по-продължително в миокарда, което се обяснява с потискане на β -окислението. Субклетъчното разпределение показва преобладаващо свързване на киселините с разклонена верига при C-3 с митохондриите и микрозомите, докато правоверижният изомер се натрупва главно в цитоплазмата. Тези резултати дават основание за широка употреба на разклонените изомери в диагностиката на миокардния метаболизъм [39].

Ambrose et al. [40] потвърждават горните резултати след *i.v.* приложение на радиобелязаните съединения на плъхове. Те показват, че за разлика от бързото β -окисление на неразклонения изомер, 3-монометилвият аналог претърпява по-бавно окисление и клирънс, докато 3,3-диметилвият аналог не се катаболизира в миокарда. Това е важна информация при изясняване на механизмите на биоразпределение и натрупване на разклонените дълговерижни радиобелязани киселини в миокарда на плъх.

Karser et al. [41] изучават метаболизма и биоразпределението на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-пентадекановата киселина и нейния о-изомер. Резултатите показват, че о-изомерът се натрупва главно в депата на свободните мастни киселини, докато p -изомерът се инкорпорира в триглицеридните и фосфолипидните фракции. *In vitro* изследванията недвусмислено показват, че о-изомерът не е подходящ за диагностика на исхемичните заболявания на миокарда.

Изследвана е миокардната резорбция на 15-(p -йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина, сравнена с 15-(p -йодофенил)-пентадеканова киселина и 15-фенил-3-метилпентадеканова киселина – и трите белязани с ^{14}C в карбоксилната група. Изучава се влиянието на метиловата група и на йодния атом. Както метиловата група, така и йодният атом потискат процеса на β -окисление, като в резултат на това осигуряват по-висока миокардна радиоактивност, дължаща се на много високото ниво на свободни мастни киселини. Натрупването на изследваните киселини в сър-

дечния мускул, липсата на β -окисление и продължителното им задържане дава добро сцинтиграфско изображение. Резултатите показват, че 15-йодофенил-3-метилпентадекановата киселина е полезна за изследване на миокардното разпределение на мастните киселини [42-45].

Morita и съавт. [46] провеждат изследване на миокардната резорбция на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина и функцията на левия вентрикул при 17 случая на хипертрофична кардиомиопатия. Данните за резорбцията на маркера и функцията на левия вентрикул потвърждават приложимостта на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина в диагностиката на сърдечно-съдовите заболявания.

Lin и съавт. [47] изследват влиянието на конфигурацията върху миокардната резорбция при плъхове. Радиойодираните 3(R)-(+)- и 3(S)-(+)-15-(p -йодофенил)-3-метилпентадеканова киселини са приложени при плъхове за проучване влиянието на абсолютната конфигурация върху миокардната резорбция и кинетиката на елиминиране. Резултатите от изследванията показват, че 3(R)-(+)-енантиомерът има по-голяма миокардна резорбция и той е по-подходящ за клинично приложение, защото може да бъде намалена дозата на инжектирания изотоп.

Sloof et al. [48] изследват резорбцията и разпределението на 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина и 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3,3-диметилпентадеканова киселина в сърце, черен дроб, бял дроб, делтоиден мускул и пикочен мехур. Двата маркера показват добра резорбция в сърдечния мускул. Монометилното производно показва увеличена резорбция в пикочния мехур, а диметилното – в черния дроб. Поради високата чернодробна резорбция 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3,3-диметилпентадекановата киселина не се предпочита за сцинтиграфско изследване на миокарда при хора.

Рацемичната 15-(p - ^{123}I -йодофенил)-3-R,S-метилпентадеканова киселина понастоящем се използва в няколко центъра за миокардно метаболитно изобразяване със СPECT. През последните години се появяват данни, че 3(R)-метилпентадекановата киселина показва 20-25% по-висока миокардна резорбция и по-ниска чернодробна резорбция от 3(S)-енантиомера при гладували плъхове.

Cavelliers et al. [49] си поставят за цел да проверят дали разликите в миокардната и чернодробната резорбция се срещат и при хора. Изследването е проведено при покой на пациенти със стабилна *angina pectoris*. СPECT сцинтиграфското изследване не показва разлики в разпределението на двата изомера между нормален и инфаркти-

ран миокард. Не е намерена значителна разлика в миокардното и чернодробното разпределение на R- и S-енантиомерите при хора.

Библиография

1. Machulla, H.-J., Chen T., Knust E. J. et al. 15-(p - ^{123}I -phenyl)pentadecanoic acid as an indicator for myocardial metabolism. Nucl. Med. Biol. Adv., Proc. World Congr. 3rd 1982 (pub.1983) № 2, 1385-1388.
2. Reske S. N., Koischwitz D., Machulla H.-J. et al. Cardiac metabolism of 15-(p - ^{123}I)iodophenylpentadecanoic acid (I-PPA) after intracoronary tracer application. Nuklearmedizin, Suppl. (Stuttgart) 20, 1984, 107-108.
3. Shad N., Wagner, R. K., Hallermeier J. et al. Regional rates of myocardial fatty acid metabolism: comparison with coronary angiography and ventriculography. Eur. J. Nucl. Med. 16, 1990, № 4-6, 205-212.
4. Matsunari I., Ichiyanagi K., Taki Y. et al. Evaluation of early kinetics of ^{123}I -BMIPP in patients with ischemic heart disease. Kaku Igaku 30, 1993, № 12, 1445-1450.
5. Matsunari I., Saga T., Taki J. et al. Relationship between various parameters derived from ^{123}I -labeled beta-methyl-branched fatty acid whole-body scintigraphy and left ventricular ejection fraction in patients with ischemic heart disease. Nucl. Med. Commun., 15, 1994, № 9, 685-689.
6. Eckart M., Radzewitz A., Notohamiprodjo G. et al. [^{123}I]-phenylpentadecanoic acid uptake in patients with dilated cardiomyopathy. Eur. J. Heart Failure, 2002, 4 (4), 431-438.
7. Takeishi Y., Sukekawa H., Sakurai, T. et al. Noninvasive identification of anthracycline cardiotoxicity: Comparison of ^{123}I -MIBG and ^{123}I -BMIPP imaging. Ann. Nucl. Med. 8, 1994, № 3, 177-182.
8. Momose M., Kobayashi H., Saito K. et al. Evaluation of myocardial uptake of β -methyl- ^{123}I iodophenylpentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP). Kaku Igaku, 31, 1994, № 12, 1519-1523.
9. Kobayashi H. R., Asano T., Oka S. et al. Simultaneous evaluation of myocardial perfusion and fatty acid metabolism using dynamic SPECT (single photoemission computed tomography) with single injection of ^{123}I -labeled 15-(p -iodophenyl)-3-methylpentadecanoic acid (BMIPP). Kaku Igaku, 32, 1995, № 1, 19-29.
10. Knapp F. F., Franken Jr. P., Kropp J. Cardiac SPECT with iodine-123-labeled fatty acids: evaluation of myocardial viability with BMIPP. J. Nucl. Med. 36, 1995, № 6, 1022-1030.
11. Takeuchi T., Ido A., Kashiwagi, Y. et al. Systemic and regional myocardial distribution of ^{123}I -BMIPP in normal subjects. Kaku Igaku, 32, 1995, № 7, 675-681.
12. Narita M., Kurihava T., Sindoh T., Usami M. Myocardial imaging with β -methyl- p -(^{123}I) iodophenyl-pentadecanoic acid in patients with dilated cardiomyopathy and its usefulness Kokyo to Junkan 1995, 43 (8), 795-800.
13. Takeishi Y., Sukekawa H., Saito H. et al. Impaired myocardial fatty acid metabolism detected by ^{123}I -BMIPP in patients with unstable angina pectoris: comparison with perfusion imaging by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Ann. Nucl. Med. 1995, 9 (3), 125-130.
14. Takeishi Y., Sukekawa H., Saito H. et al. Clinical significance of decreased myocardial uptake of ^{123}I -BMIPP in patients with stable effort angina pectoris Nucl. Med. Commun. 1995, 16 (12), 1002-1008.
15. Nishimura T., Nagata S., Uehara T. et al. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: assessment by ^{123}I -BMIPP (β -methyl- p -(^{123}I)iodophenylpentadecanoic acid) myocardial single photon emission computed tomography Ann. Nucl. Med. 1996, 10 (1), 71-78.

16. Sasaki Akira. Dual myocardial scintigraphic imaging using ^{123}I -BMIPP and ^{201}Tl in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Kyorin Igakkai Zasshi* 1996, 27 (1), 51-60.
17. Nakata T., Tanaka S., Hamagami S. et al. Detection of impaired fatty acid metabolism and dyskinesia in hypertrophic cardiomyopathy with iodine-123-BMIPP. *J. Nucl. Med.* 1996, 37 (10), 1679-1681.
18. Moryama Y., Suzuki Y., Ohsuzu F et al. Subclinical cardiac abnormality in mitochondrial diabetes mellitus, detected by 123I-BMIPP scintigraphy. *Diabetologia* 1996, 39 (11), 1412-1413.
19. Chen S., Toshisa U., Takakazu M. The quantitative analysis of BMIPP myocardial metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) *Zhonghua Heyixue Zazhi* 1996, 16 (3), 178-181.
20. Fujiwara S., Takeishi Y., Atsumi H et al. Fatty acid metabolic imaging with iodine-123-BMIPP for the diagnosis of coronary artery disease *J. Nucl. Med.* 1997, 38 (2), 175-180.
21. Kurata C., Wakabayashi Y., Shouda S. et al. Influence of Blood Substrate Levels on Myocardial Kinetics of Iodine-123-BMIPP *J. Nucl. Med.* 1997, 38 (7), 1079-1084.
22. Taki J., Nakajima K., Matsunari I. et al. Assessment of Improvement of Myocardial Fatty Acid Uptake and Function after Revascularization Using Iodine-123-BMIPP. *J. Nucl. Med.* 1997, 38 (10), 1503-1510.
23. Kim Y., Gato H., Kobayashi K. et al. Detection of impaired fatty acid metabolism in right ventricular hypertrophy: Assessment by I-123 β -methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP) myocardial single-photon emission computed tomography. *Ann. Nucl. Med.* 1997, 11 (3), 207-212.
24. Tsubokawa A., Lee J. D., Shimizu H. et al. Recovery of Perfusion, Glucose Utilization and Fatty Acid Utilization in Stunned Myocardium *J. Nucl. Med.* 1997, 38 (12), 1835-1837.
25. Yoshida S., Ito M., Mitsunami K., Kinoshita M. Improved myocardial fatty acid metabolism after coronary angioplasty in chronic coronary artery disease *J. Nucl. Med.* 1998, 39 (6), 933-938.
26. Kobayashi H., Kusakabe K., Momose M. et al. *Nucl. Med.* Evaluation of Myocardial Perfusion and Fatty Acid Uptake Using a Single Injection of Iodine-123-BMIPP in Patients with Acute Coronary Syndromes. 1998, 39 (7), 1117-1122.
27. Nakata T., Hashimoto A., Kobayashi H. et al. Outcome significance of thallium-201 and iodine-123-BMIPP perfusion-metabolism mismatch in preinfarction angina *J. Nucl. Med.* 1998, 39 (9), 1492-1499.
28. Hambye A. S., Vaerenberg M. M., Dobbeleir A. A et al. Abnormal BMIPP uptake in chronically dysfunctional myocardial segments: correlation with contractile response to low-dose dobutamine *J. Nucl. Med.* 1998, 39 (11), 1845-1850.
29. De Geeter Frank, Cavelliers V., Pansar I. et al. Effect of oral glucose loading on the biodistribution of BMIPP in normal volunteers *J. Nucl. Med.* 1998, 39 (11), 1850-1856.
30. Heller Gary V., Iskandrian Ami E., Orlandi C. et al. Fasting and nonfasting iodine-123-iodophenylpentadecanoic acid myocardial SPECT imaging in coronary artery disease *J. Nucl. Med.* 1998, 39 (12), 2019-2022.
31. Tanaka A. The relationship between discrepant areas on ^{201}Tl / ^{123}I -BMIPP myocardial scintigraphy, local wall motion, and glucose metabolism in patients with myocardial infarction *Kaku Igaku* 1998, 35 (9), 857-869.
32. Yoshinaga K., Tahara M., Tori H., Kihara K. Predicting the effects on patients with dilated cardiomyopathy of β -blocker therapy, by using iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) myocardial scintigraphy. *Ann. Nucl. Med.* 1998, 12 (6), 341-447.
33. Wang L., Qin G., Kaname A., Ochi H. A comparative study of ^{201}Tl , ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT with ^{18}F -FDG PET for evaluation of via blemyocardium. *Zhonghua Heyixue Zazhi* 1999, 19 (1), 26-28.
34. Machulla H.-J., Dutschka, K., Van Benningen D., Chen T. Development of 15-(p-iodine-123-phenyl)pentadecanoic acid for in vivo diagnosis of the myocardium. *J. Radioanal. Chem.* 1981, 65 (1-2), 279-286.
35. Otto C., Brown L., Scott A. M. Radioiodinated branched-chain fatty acids: substrates for beta oxidation? *J. Nucl. Med.* 1984, 25 (1), 75-80.
36. Goodman M. M., Kirsch G., Knapp F. F. Jr. Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal para-iodophenyl-substituted α - and β -methyl-branched fatty acids. *J. Med. Chem.*, 27 (3), 390-397, 1984.
37. Livini E., Elmalch D. R., Barlai-Kovach M. M et al. Radioiodinated β -Methyl Phenyl Fatty Acids as Potential Tracers for Myocardial Imaging and Metabolism. *Eur. Heart. J.* 1985, 6 (Suppl. B), 85-89.
38. Otto C. A. A., Brown L., Lee H. Subcellular distribution of [^{125}I]iodoaryl β -methyl fatty acids. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1985, 12 (3), 223-226.
39. Knapp F. F. Jr., Ambrose K. R., Goodman M. M. New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies *Eur. J. Nucl. Med.* 1986, 12 (Suppl.1), S39-S44.
40. Ambrose K. R., Owen B. A., Goodman M. M., Knapp F. Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl-branched fatty acid myocardial imaging agents. *Eur. J. Nucl. Med.* 1986, 12 (10), 486-491.
41. Kaiser K. P., Grossmann K., Genting B. et al. The different behavior of the ortho- and para-isomers of [^{123}I]iodophenylpentadecanoic acid (pPPA, pPPA) in the myocardium: biochemical and clinical aspects. *Nuklearmedizin, Suppl. (Stuttgart)* 1988, 24, 722-725.
42. Humbert T., Keriel C., Battle D. M. et al. Intramyocardial fate of 15-p-iodophenyl-beta-methylpentadecanoic acid (IMPPA): is it a good tracer of fatty acid myocardial uptake? *Mol. Cell. Biochem.* 1989, 88 (1-2), 195-200.
43. Humbert T., Keriel C., Battle D. M. et al. Influence of the presence of a methyl group on the myocardial metabolism of 15-(para-iodophenyl)-3-methylpentadecanoic acid (IMPPA). *International journal of radiation applications and instrumentation. Part B, Nuclear medicine and biology*, 17 (8), 745-749, 1990.
44. Humbert T., Keriel C., Battle D. M. et al. Influence of the presence of a methyl group on the myocardial metabolism of 15-(p-iodophenyl)-3-methylpentadecanoic acid (IMPPA). *Nucl. Med. Biol.* 1990, 17 (8), 745-749.
45. Ruyan M. K., Bakan D. A., Skinner R. W. S. et al. α -Methylene and glycidic acid analogs of IPPA as potential myocardial imaging agents. *Counsell Nucl. Med. Biol.* 1995, 22 (1), 95-103.
46. Morita K., Otsuka N., Sone T. et al. Comparison of myocardial 123I-labeled fatty acid, 15-(p-iodophenyl)-3R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) uptake and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Kawasaki Med. J.* 1996, 22 (2), 71-79.
47. Lin, Q., Luo, H., Mokler, F. et al. Effects of Configuration on the Myocardial Uptake of Radioiodinated 3(R)-BMIPP and 3(S)-BMIPP in Rats. *J. Nucl. Med.* 1997, 38 (9), 1434-1441.
48. Sloff, G. W., Visser, F. C., Van Lingem, A. et al. Evaluation of heart-to-organ ratios of 123I-BMIPP and the dimethyl-substituted 123I-DMIPP fatty acid analogue in humans. *Nucl. Med. Commun.* 1997, 18 (11), 1065-1070.
49. Cavelliers V., Franken P. R., Lin Q. et al. Jr. Intra-individual comparison of 3(R)-BMIPP and 3(S)-BMIPP isomers in humans *J. Nucl. Med.* 1998, 39 (10), 1672-1675.