

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

А. Заборовский¹, кандидат медицинских наук,
К. Гуревич¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Лобанова¹, доктор медицинских наук, профессор,
И. Крысанов², кандидат фармацевтических наук,
Л. Тарарина¹,
Д. Юнина¹

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова

²Институт медико-социальных технологий, Москва

E-mail: azabor@mail.ru

Рассматриваются новые направления консервативного лечения новообразований. Особое внимание уделяется направленному транспорту лекарственных веществ с помощью различных носителей как наиболее перспективному направлению химиотерапии.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, направленный транспорт, носители лекарственных средств.

Несмотря на совершенствование методов профилактики и ранней диагностики, число онкологических больных постоянно увеличивается. За 2005–2015 гг. заболеваемость раком выросла на 33%. Смертность от новообразований в России занимает по частоте 2-е место (15,4%), существенно уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. По данным IARC (Международное агентство по исследованию рака; <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>), наша страна в 2012 г. вышла на 5-е место в мире по смертности онкологических больных (после Китая, Индии, США и Японии). Однако если соотнести число смертей с возрастом, Россия займет 1-е место в мире; при этом существенную роль некоторые исследователи уделяют наследственному фактору [1]. На Индию, Китай и Россию приходится до 50% случаев онкологических заболеваний в мире.

Лечение онкологических больных, как правило, длительное и дорогостоящее [2]; то же можно сказать и о процессе реабилитации [3]. Высокий экономический ущерб от рака связан не только с лечением, но и с потерей активных лет жизни.

Существует несколько подходов к лечению онкологических заболеваний: хирургический, радиотерапевтический, фотодинамический, химиотерапевтический; часто используют сочетание нескольких методов [4]. Несмотря на развитие различных технологий, противоопухолевая терапия не теряет своей актуальности. До 80% онкологических пациентов получают химиотерапию самостоятельно или в сочетании с другими методами лечения [5].

Имеющийся арсенал противоопухолевых препаратов не обеспечивает эффективное консервативное лечение всех новообразований. Кроме того, механизм действия большинства препаратов связан с подавлением быстро делящихся клеток, что обуславливает развитие побочных эффектов [6]. Поэтому

поиск новых противоопухолевых лекарственных средств (ЛС) остается актуальной задачей современной фармакологии.

Одно из таких направлений — исследование противоопухолевых компонентов в препаратах растительного происхождения, входящих в арсенал традиционной медицины, например, китайской [7]. Изучаются также биологически активные вещества, выделяемые экзотическими организмами, например, моллюсками [8]. После обнаружения подобных веществ встает задача их выделения или синтеза в необходимых для практического применения количествах и приемлемых по стоимости.

Другое направление поиска противоопухолевых ЛС — химический синтез, с помощью которого модифицируются известные молекулы, приобретая новые свойства [9]. Проводятся попытки компьютерного моделирования свойств соединений до их синтеза, что позволяет в десятки раз сократить объемы последнего. Применяется компьютерная оценка противоопухолевой активности у соединений, выделяемых из фитопрепаратов [10], т.е. компьютерные методы позволяют проводить направленный синтез соединений, для которых заранее предполагают наличие тех или иных свойств.

Затем исследуется биологическая активность новых веществ. Традиционно ее сначала изучают в клеточных культурах, а потом в экспериментах на животных исследуют эффективность и токсичность, подбирают режимы дозирования, которые могут использоваться в клинике. Развитие биотехнологий привело к созданию «гомункулуса» — своеобразной биологической модели человека или другого животного, в которой отдельные «ткани» соединены имитацией системы кровообращения [11]. Подобные системы могут помочь оптимизировать доклинические испытания по времени и цене. Однако и в этом случае стоимость разработки новых противоопухолевых ЛС остается крайне высокой. До I фазы клинических исследований доходят <0,1% новых препаратов [12].

Некоторые исследователи обращаются к уже известным противоопухолевым средствам, пытаясь модифицировать их так, чтобы они приобрели новые свойства. В первую очередь это касается повышения эффективности проводимой терапии и снижения вероятности развития побочных реакций [13].

Наиболее перспективной представляется конъюгация ЛС с антителами. Это позволяет доставлять действующее вещество прямо в ткань-мишень, однако стоимость такой терапии крайне высока [14]. Кроме того, антитела получены лишь для некоторых опухолевых линий. Поскольку антитела являются высокомолекулярными соединениями, встает проблема их тканевой проницаемости; не исключено и развитие аллергических реакций на вводимые комплексы антитела с ЛС. Поэ-

тому многие исследователи пытаются использовать способы доставки ЛС не столь избирательные, но свободные от других недостатков, присущих антителам [15]. В частности активно разрабатываются возможности включения ЛС в липосомы или мицеллы, применяются конъюгаты ЛС с биополимерами. В последнем случае предполагают, что носитель может придавать новые свойства модифицированному ЛС, в частности противовоспалительный эффект [16].

FDA в настоящее время зарегистрировано 6 ЛС для клинического применения в качестве таргетной терапии в онкологии. На территории РФ разрешена только пегилированная форма доксорубина — келикс. В Израиле, Японии зарегистрирован препарат Gliadel. До 10 препаратов находятся на разных стадиях доклинических исследований [17].

Пегилированный липосомальный доксорубин включен в настоящее время в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты». Он рекомендован для лечения диссеминированного рака молочной железы. Следует отметить, что применение оригинального доксорубина сопряжено с большой вероятностью развития антрациклиновой кардиомиопатии, которая в 50% случаев приводит к летальному исходу. Развитие сердечно-сосудистых осложнений ассоциировано с ростом потребления медицинских и фармацевтических услуг такими пациентами и, соответственно, требует дополнительных финансовых затрат со стороны государства. Поэтому с фармакоэкономической точки зрения применение келикса более оправдано, чем оригинального доксорубина [18].

Таким образом, модификация противоопухолевых средств экспериментально и клинически зарекомендовала себя как направление онкологии, позволяющее повысить эффективность противоопухолевой терапии при одновременном снижении вероятности развития побочных эффектов. Надеемся, что вслед за келиксом на фармацевтическом рынке России появятся и другие модифицированные противоопухолевые препараты, что позволит повысить качество оказания онкологической помощи.

Литература

1. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R. et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration // JAMA Oncol. – 2016; doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
2. Cronin P., Kirkbride B., Bang A. et al. Long-term health care costs for patients with prostate cancer: A population-wide longitudinal study in New South Wales, Australia // Asia Pac. J. Clin. Oncol. – 2016; doi: 10.1111/ajco.12582.
3. Jones J., Olson K., Catton P. et al. Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors // J. Cancer Surviv. – 2016; 10 (1): 51–61. doi: 10.1007/s11764-015-0450-2



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ: REONCO.RU

СЛОЖНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Образовательный проект старейшего российского онкологического института «МНИОИ им. П.А. Герцена», направленный на привлечение внимания врачебной общественности к нерешенным проблемам и сложным случаям в области анестезии и интенсивной терапии в онкологии.

Участие в конференциях для врачей – бесплатное!

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

Дмитрий Плешков, тел. +7(926)610–91–79, pleshkov@reonco.ru

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ И СПОНСОРСТВА:

Ольга Салтыкова, тел. +7(916)378–83–37, saltykova@reonco.ru

- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| 📍 ТЮМЕНЬ / 10 ФЕВРАЛЯ | 📍 ВОРОНЕЖ / 8 СЕНТЯБРЯ |
| 📍 ПЕТРОЗАВОДСК / 3 МАРТА | 📍 ИЖЕВСК / 29 СЕНТЯБРЯ |
| 📍 ЯРОСЛАВЛЬ / 24 МАРТА | 📍 СЫКТЫВКАР / 13 ОКТЯБРЯ |
| 📍 КЕМЕРОВО / 7 АПРЕЛЯ | 📍 АРХАНГЕЛЬСК / 27 ОКТЯБРЯ |
| 📍 КУРСК / 21 АПРЕЛЯ | 📍 МОСКВА / 24–25 НОЯБРЯ |
| 📍 ВОЛГОГРАД / 19 МАЯ | 📍 БАРНАУЛ / 8 ДЕКАБРЯ |
| 📍 МАХАЧКАЛА / 16 ИЮНЯ | 📍 СТАВРОПОЛЬ / 22 ДЕКАБРЯ |

4. Чиссов В.И. Онкология. Нац. руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 1060 с.
5. Хвастунов Р.А., Скрыпникова Г.В., Усачев А.А. Таргетная терапия в онкологии // Лекарств. вестник. – 2014; 8 (56): 3–10.
6. Юркин А.К., Тыренко В.В., Максимов А.Г. и др. Сравнительная характеристика показателей крови в динамике лечения больных злокачественными лимфомами // Вест. Рос. военно-мед. академии. – 2016; 2 (54): 28–33.
7. Mandrekar S., Dy G., Furth A. et al. Complementary and alternative medicine (CAM) use by patients enrolled in phase I clinical trials // J. Clin. Oncol. – 2004; 22 (suppl. 14): 8053.
8. Blunt J., Copp B., Keyzers R. et al. Marine natural products // Nat. Prod. Rep. – 2013; 30 (2): 237–323. doi: 10.1039/c2np20112g. Review.
9. Ghaly P., Abou El-Magd R., Churchill C. et al. A new antiproliferative noscapine analogue: chemical synthesis and biological evaluation // Oncotarget. – 2016; 7 (26): 40518–30. doi: 10.18632/oncotarget.9642.
10. Лагунин А.А., Дружиловский Д.С., Рудик А.В. и др. Возможности компьютерной оценки скрытого потенциала фитокомпонентов лекарственных растений из традиционной индийской медицины Аюрведа // Биомед. химия. – 2015; 61 (2): 286–97.
11. Hadjiandreou M., Mitsis G. Mathematical modeling of tumor growth, drug-resistance, toxicity, and optimal therapy design // IEEE Trans Biomed Eng. – 2014; 61 (2): 415–25.
12. Maurel J., Postigo A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Colorectal Cancer. From the Preclinical Setting to Clinical Practice // Curr. Cancer Drug Targets. – 2015; 15 (8): 703–15.
13. Cheng Y., Zhang A., Hu J. et al. Multifunctional Peptide-Amphiphile End-Capped Mesoporous Silica Nanoparticles for Tumor Targeting Drug Delivery // ACS Appl Mater Interfaces. – 2016; doi: 10.1021/acsami.6b12647.
14. Rosen L., Gordon M., Bai S. et al. A first-in-human phase Ia open-label dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of the humanized monoclonal antibody (huMAb) anti-EGFL7 (MEGF0444A) administered intravenously in patients with advanced solid tumors // J. Clin. Oncol. – 2011; 29 (Suppl. 15): 2614.
15. Трещалин И.Д., Переверзева Э.Р., Бодягин Д.А. и др. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований // Рос. биотерапевт. журн. – 2005; 4 (3): 87–94.
16. Kirtane A., Kalscheuer S., Panyam J. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: challenges and opportunities // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2013; 65 (13–14): 1731–47. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.001. Epub 2013 Sep 10.
17. Gabizon A., Patil Y., La-Beck N. New insights and evolving role of pegylated liposomal doxorubicin in cancer therapy // Drug Resist. Updat. – 2016; 29: 90–106. doi: 10.1016/j.drug.2016.10.003.
18. Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ применения липосомального пегилированного доксорубина (Келикс) для лечения метастатического рака молочной железы у больных с повышенным риском кардиологических осложнений // Качественная клин. практика. – 2016; 1: 25–32.

MODIFIED METHODS OF DRUG DELIVERY IN MODERN ONCOLOGY

A. Zaborovsky¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **K. Gurevich**¹, MD; Professor **E. Lobanova**¹, MD; **I. Krysanov**², Candidate of Pharmaceutical Sciences; **L. Tararina**¹; **D. Yunina**¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

²Institute of Socomedical Technologies, Moscow

The paper considers new directions in the medical treatment of neoplasms. Special attention is paid to the targeted transport of drugs through various carriers as the most promising area of chemotherapy.

Key words: oncology, chemotherapy, targeted transport, drug carriers.