

ОБЗОРЫ

УДК 615.277.3.032.14
© Коллектив авторов

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ.

Т.Т. Березов¹, Н.В. Яглова¹, В.П. Чехонин², Ю.А. Жирков²

¹Российский Университет дружбы народов,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8; тел/факс 434-04-12

²Всероссийский Научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

Антрациклины - цитостатики широкого спектра действия, обладающие высоким противоопухолевым потенциалом и применяющиеся для лечения рака молочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря, щитовидной железы, сарком мягких тканей и остеогенных сарком, миело- и лимфолейкозов. Однако они обладают и такими существенными недостатками как высокая токсичность и быстрое выведение из организма. Создание липосомальных форм антрациклинов позволило в значительной степени повысить их эффективность за счет улучшения фармакокинетических параметров (удлинения периода циркуляции в крови, снижения клиренса и объема распределения) и уменьшения токсического действия. Клинические испытания липосомальных доксорубина и даунорубина в лечении злокачественных опухолей различного генеза подтвердили их превосходство над свободными формами соответствующих препаратов. Начат выпуск коммерческих липосомальных препаратов доксорубина и даунорубина под названиями "Доксил", "TLC D-99" и "Даунозом". На сегодняшний день Доксил и Даунозом официально разрешены для лечения саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом. Разработки в области создания липосом нового поколения - иммунолипосом, позволят более эффективно доставлять препарат непосредственно в клетки опухолей.

Ключевые слова. липосомы, Доксил, Даунозом, фармакокинетика, саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом, иммунолипосомы.

Рост частоты онкологических заболеваний диктует необходимость поиска не только новых препаратов, но и оптимизации методов лечения злокачественных новообразований. В настоящее время одним из перспективных направлений совершенствования химиотерапии опухолей является разработка и внедрение транспортных систем для противоопухолевых препаратов. Прогресс в химиотерапии онкологических заболеваний связан с решением таких проблем, как низкая селективность цитостатиков, неспособность проникать в клетку-мишень, развитие лекарственной резистентности. В значительной степени эти проблемы могут быть разрешены при использовании адекватных носителей лекарственных препаратов, доставляющих агент в клетку-мишень и освобождающих препарат в ней. Транспортные системы позволяют также защитить препарат от

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

преждевременной инактивации и снизить его токсическое действие. Одним из наиболее изученных способов доставки лекарственных препаратов является заключение их внутрь липосом. Липосомальные формы лекарственных препаратов изучаются уже несколько десятилетий. Их появление обещало произвести переворот в химиотерапии многих заболеваний, однако эти ожидания не оправдались. Первые липосомальные препараты на основе так называемых "традиционных" липосом оказались неэффективными, так как липосомы быстро поглощались клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и могли осуществлять направленный транспорт только в печень и селезенку. Появление стерически стабилизированных липосом, способных длительно циркулировать в системном кровотоке, оставаясь нераспознанными клетками РЭС, открыло новую эру в создании липосомальных форм лекарственных препаратов.

Одними из наиболее изученных липосомальных противоопухолевых препаратов являются антрациклиновые антибиотики. Выбор их для экспериментов по совершенствованию доставки цитостатиков в клетки опухолей не случаен. Антрациклины - цитостатики широкого спектра действия, обладающие высоким потенциалом противоопухолевой активности и применяющиеся для лечения рака молочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря, щитовидной железы, сарком мягких тканей и остеогенных сарком, миело- и лимфолейкозов. Однако они быстро выводятся из организма и обладают высокой токсичностью. Наиболее тяжелыми побочными действиями этих препаратов являются развитие миелосупрессии, алопеции и мукозитов. Помимо этого, антрациклины обладают выраженной кардиотоксичностью, приводящей к развитию дилатационной кардиомиопатии, нередко с массивными пристеночными тромботическими наложениями. Все вышеперечисленное обусловило интерес исследователей к антрациклиновым антибиотикам как к своеобразному индикатору эффективности экспериментальных моделей транспортных систем на основе липосом.

Доксорубицин (ДР) и даунорубицин (ДН) - антрациклиновые антибиотики первого поколения - были выделены из *Streptomyces coeruleorubidus* в начале 60-х годов. По химическому строению они представляют собой тетрагидротетраценхиноновый хромофор, состоящий из алициклического кольца и трех шестичленных компланарных ароматических колец. Хромофорная группа соединена с амино- или дезоксисахарами.

Основной механизм действия ДР и ДН заключается во взаимодействии с молекулой ДНК путем так называемой интеркаляции, т. е. встраивания агликоновой части антрациклина между соседними плоскостями спаренных оснований в двойной спирали ДНК. Это вызывает деформацию ДНК и препятствует образованию ее комплекса с ферментом топоизомеразой II, что приводит к раскручиванию двойной спирали и нарушению синтеза нуклеиновых кислот. Другим важным молекулярным механизмом действия антрациклинов является образование высокотоксичных свободных радикалов в процессе метаболических превращений, катализируемых ионами железа. Свободные радикалы, а также другие активные молекулы, образующиеся в результате их взаимодействия со многими клеточными компонентами (такие как продукты перекисного окисления липидов), проникая через липидные клеточные мембраны, повреждают как опухолевые, так и здоровые ткани. Токсические эффекты ДР и ДН, в том числе и кардиотоксический, скорее всего обусловлены именно свободнорадикальным механизмом действия. Многие ткани организма защищены от действия свободных радикалов, благодаря наличию специальных ферментов (таких как каталаза), нейтрализующих их токсические эффекты. В миокарде существует дефицит подобных ферментов, вследствие чего он обладает повышенной чувствительностью к воздействию свободных радикалов, приводящему к деградации митохондрий и необратимым изменениям в сердечной мышце.

С целью оптимизации воздействия антрациклинов были созданы липосомальные формы ДР и ДН, выпускаемые фармацевтической промышленностью под названиями Doxil/Caelyx, DaunoXome и TLC D-99.

Doxil/Caelyx ("Liposome Technology", США) представляет собой солянокислый ДР, заключенный в липосомы, состоящие из гидрогенизированного соевого фосфатидилхолина, холестерина, метилполиэтиленгликолькарбамата дистеароилфосфатидилэтаноламина и α -токоферола в весовом соотношении 3 : 1 : 1 : 0,01. Концентрация гидрохлорида ДР в готовой форме - 2 мг/мл, при этом на 1 г липидов приходится 125 мг ДР; средний диаметр липосом в этом препарате - 85-100 нм.

DaunoXome ("NeXStar Pharmaceuticals", США) содержит комплекс цитратной соли ДН, помещенный в липосомы из дистеароилфосфатидилхолина и холестерина диаметром 60 нм.

TLC D-99 ("The Liposome Company", США) - ДР в однослойных липосомах, состоящих из яичного фосфатидилхолина и холестерина в соотношении 1,22 : 1.

Создание липосомальных форм ДР и ДН имело целью не только защиту этих цитостатиков от инактивации в кровяном русле и ослабление их побочных эффектов, но и повышение избирательности их действия и, главным образом, улучшение параметров их фармакокинетики.

Фармакокинетика противоопухолевых препаратов имеет ряд особенностей. В некоторых случаях эффективность препарата зависит не столько от дозы, сколько от длительности поддержания рабочей концентрации препарата в месте его действия. Иногда это определяется способом или режимом введения. При оценке фармакокинетических параметров большое внимание уделяется кинетике препарата в крови. Длительность терапевтического эффекта часто коррелирует с длительностью системной циркуляции лекарственного вещества, даже несмотря на то, что местом действия цитостатиков являются рецепторы тканей, а не кровь.

Фармакокинетика свободных ДР и ДН в плазме соответствует биекспоненциальной кривой. После введения препарата наблюдается двухфазное падение концентрации в крови: сначала быстрое (α -фаза), затем медленное (β -фаза). В α -фазе снижение концентрации препарата в крови происходит за счет его проникновения в органы и ткани, а после установления равновесия (т.е. β -фаза) - за счет его элиминации из организма.

Фармакокинетика липосомальных форм антрациклиновых антибиотиков, качественно подобная этой схеме, существенно отличается от нее количественно. Уже первые эксперименты на животных показали заметное изменение максимальной концентрации и увеличение продолжительности циркуляции липосомальных ДР и ДН. Клинические испытания этих препаратов на пациентах с разнообразными злокачественными опухолями (рак яичников, легких, мезоэпителиома плевры и саркомы мягких тканей) также выявили существенные количественные вариации их кинетических параметров. Сравнительные исследования фармакокинетики свободного ДР и Доксила, вводимых пациентам в дозах 50 мг/м² (что соответствует дозе ДР при монотерапии) и 25 мг/м² (доза сравнения, выбранная для выявления возможной зависимости эффекта от дозы) продемонстрировали ряд фармакокинетических преимуществ ДР, включенного в стерически стабилизированные липосомы (табл. 1) [1].

Таблица 1. Сравнение фармакокинетических параметров свободного ДР и Доксила [1].

Параметр	Доксил 25 мг/м ²	Доксил 50 мг/м ²	Свободный ДР 25 мг/м ²	Свободный ДР 50 мг/м ²
C ₀ (мг/л)	12,6	21,2	3,3	5,9
T _{1/2} α -фазы (ч)	3,2	1,4	0,07	0,06
T _{1/2} β -фазы (ч)	45,2	45,9	8,7	10,4
ППК (мг ² /л)	609	902	1,0	3,5
Клиренс (л/ч)	0,08	0,09	45,3	25,3
Объем распределения (л)	4,1	5,9	254	365

Примечание. C₀ - начальная концентрация; T_{1/2} - период полуэлиминации; ППК - площадь под фармакокинетической кривой.

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Фармакокинетика Доксила соответствует биекспоненциальной кривой (так же, как и кинетика свободного ДР); от 19 до 57% введенной дозы элиминируется из плазмы в течение первой кинетической фазы, длительность которой составляет 1-3 ч. Вторая фаза, на которую приходится 43-81% введенной дозы и 95% ППК, характеризуется периодом полуэлиминации около 45 ч. Клиренс и объем распределения липосомального препарата более чем в 100 раз ниже, чем у свободного.

Как видно из таблицы 1, C_0 и ППК Доксила растут с введенной дозой, что предполагает одинаковые значения клиренса для доз в 25 и 50 мг/м². Это согласуется с общей кинетической картиной, характерной для стерически стабилизированных липосом, клиренс которых не зависит от дозы [2]. Однако, как было установлено в доклинических испытаниях ДР, инкапсулированного в липосомы, содержащие моносиалоганглиозид [3], при более высоких дозах Доксила показатели его клиренса могут расти.

В крови пациентов, получающих Доксил, практически весь ДР остается внутри липосом в течение длительного времени. При этом, вследствие того, что скорость его освобождения из липосом значительно ниже скорости его элиминации из кровотока, накопление свободного ДР в плазме становится невозможным. Это можно проиллюстрировать хотя бы такими данными: для освобождения 50% ДР из стерически стабилизированных липосом в плазме крови человека (в условиях *in vitro*) требуется приблизительно 100 часов, что вдвое больше его периода полувыведения из организма. Поэтому можно сделать вывод о том, что значительная часть препарата поступает из плазмы в периферические тканевые компартменты именно в составе липосом.

В связи с изложенным представляется вполне естественным, что интенсивность почечной экскреции ДР в составе Доксила значительно меньше, чем у его свободной формы, поскольку включение в липосомы предотвращает его фильтрацию клубочками почек (что объясняется как размерами липосом, так и длительным сохранением препарата внутри них). Очевидным следствием сниженного почечного клиренса ДР в составе Доксила является усиление эффектов, производимых дозами, равными тем дозам, которые применяются при терапии свободным ДР. Имеются данные и о менее интенсивном печеночном клиренсе липосомальной формы препарата [4]. В целом изменения фармакокинетики ДР после его включения в стерически стабилизированные липосомы со всей очевидностью доказывают преимущества липосомальной формы препарата над свободной (как при однократном, так и при курсовом введении).

После введения Доксила метаболиты ДР в плазме практически не обнаруживались, в то время как в моче они присутствовали в значительных количествах. Следовательно, ДР в составе Доксила метаболизируется тем же путем, что и его свободная форма, но для липосомального ДР общая скорость метаболизма оказывается меньше скорости почечной экскреции, что не позволяет продуктам его трансформации накапливаться в крови.

Большой интерес представляют данные о содержании препарата в опухолевых транссудатах, полученные в доклинических испытаниях Доксила. Было установлено, что концентрация ДР, входящего в состав Доксила, в интерстициальной жидкости опухоли выше, чем у свободного ДР, за счет экстравазации липосом через проницаемый эндотелий. Сравнительные определения концентраций ДР в опухолевых транссудатах у пациентов, получавших Доксил и свободный ДР, позволили сделать два важных вывода:

1. Накопление Доксила в транссудате представляет собой медленный процесс с пиком концентрации, наблюдающимся через 3-7 дней после введения - как это вообще и характерно для стерически стабилизированных липосом.

2. При одинаковых дозах ДР (свободной формы и в составе Доксила), во втором случае его концентрация в транссудате в несколько раз превышала концентрацию, наблюдавшуюся при применении свободного ДР (это справедливо как для клеточного осадка транссудата, так и для его надосадочной жидкости) [5].

Эти данные говорят о том, что длительно циркулирующие липосомы успешно справляются со своей задачей - доставкой препарата в интерстициальное пространство опухоли, то есть реально осуществляют его адресный транспорт.

Не менее важной проблемой в химиотерапии онкологических заболеваний является резистентность опухолевых клеток к различным препаратам. У антрациклиновых антибиотиков предполагаемый механизм резистентности связан с изменением активности фермента топоизомеразы II, нарушением глутатионного обмена и активным выбросом препарата Р-гликопротеином [6]. Следует отметить, что снижение способности накапливать антрациклины вообще характерно для клеток, развивших множественную лекарственную резистентность [7]. Поэтому при исследованиях новых липосомальных форм антрациклиновых антибиотиков особенно интересно было выяснить, не способны ли они преодолеть эту резистентность. И именно так и оказалось: по отношению к резистентным опухолевым клеткам липосомальные ДР и ДН проявляют большую цитотоксичность, чем их свободные формы (это было показано в экспериментах с ДР и опухолевыми клетками в системе с макрофагами [8] и в эксперименте с липосомальным ДН и культурой изолированных бластных клеток, экспрессирующих высокие уровни Р-гликопротеина [9]).

Таким образом, липосомальная система доставки антрациклиновых антибиотиков доказала свою эффективность. Клинические испытания этих препаратов позволили усовершенствовать схемы химиотерапии многих онкологических заболеваний. В частности, рядом исследователей был проявлен большой интерес к применению Доксила и Даунозома в терапии такого заболевания, как саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом. Общепринятых схем лечения этого заболевания не существует, а полноценное лечение невозможно из-за наличия у пациентов иммунодефицита. Ранее саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом, считалась патологией, не угрожающей жизни. Больные, как правило, умирали от оппортунистических инфекций на фоне иммунодефицита. Однако в последние годы все чаще стали появляться запущенные висцеральные формы саркомы Капоши, приводящие к летальному исходу, и в связи с этим возникла необходимость в разработке схемы лечения низкотоксичным противоопухолевым препаратом, не вызывающим выраженной миелосупрессии.

Сравнительный анализ показателей фармакокинетики Доксила и адриамицина у пациентов с саркомой Капоши, ассоциированной со СПИДом, показал значительные преимущества липосомальной формы (Табл.2).

Для Доксила, вводимого пациентам с таким заболеванием, характерно линейное увеличение C_0 и ППК с ростом дозы и отсутствие влияния дозы на распределение препарата. Так же, как и в других изученных случаях, кинетика Доксила проходит две стадии - первую, сравнительно быструю (около 5 часов), и вторую, более медленную (несколько суток). Если адриамицин распределялся в общем объеме тканей в течение нескольких минут, то липосомальный препарат распределялся в малом объеме и в течение более длительного времени. Спустя 72

Таблица 2. Фармакокинетические параметры Доксила и свободного ДР (адриамицина) у пациентов с саркомой Капоши, ассоциированной со СПИДом [10].

Доза препарата	C_0 (мг/л)	$T_{1/2}$ β-фазы (ч)	Клиренс (л/ч)	Объем распределения (л)	ППК (мг·ч/л)
Доксил, 10 мг/м ²	3,0 ± 0,9	41,1 ± 6,8	0,14 ± 0,05	7,9 ± 2,4	151 ± 61
Доксил, 20 мг/м ²	6,9 ± 2,7	43,5 ± 13,8	0,17 ± 0,09	10,0 ± 4,4	277 ± 163
Доксил, 40 мг/м ²	17,6 ± 3,4	33,3 ± 8,4	0,15 ± 0,06	6,5 ± 1,05	580 ± 208
Адриамицин, 19-22 мг/м ²	1,36-3,02	Нет данных	64,8-101,4	Нет данных	0,37-1,20
Адриамицин, 29 мг/м ²	0,75 ± 0,35	10,0 ± 0,5	Нет данных	Нет данных	0,4 ± 0,13
Адриамицин, 40-56 мг/м ²	8,7 ± 2,7	2,46 ± 1,2	60,4 ± 23,4	1680 ± 840	Нет данных

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

часа после введения Доксила количество ДР в опухолевой ткани в 5-11 раз превышало то его количество, которое наблюдалось в опухоли после введения адриамицина. Положительный результат лечения саркомы Капоши (в том числе и ее висцеральных форм) Доксилом был достигнут в более чем 90% случаев [11]. Пациенты хорошо переносили лечение, хотя при повышении дозы с 10-20 до 40 мг/м² отмечалась обратимая нейтропения. Случаев кардиотоксичности зарегистрировано не было, но наблюдался специфический побочный эффект Доксила - пальмоплантарная эритродизестезия (десквамативный дерматит, обусловленный накоплением Доксила в коже). Подобное осложнение наблюдалось и ранее при назначении больших курсовых доз ДР [12]. Аллергические реакции на введение липосомального ДР, развивающиеся по типу немедленных реакций гиперчувствительности, связаны с новым типом индуцированной гиперчувствительности, которую называют псевдоаллергией, сопряженной с активацией комплемента. В этой связи следует отметить, что высокие сывороточные концентрации липосом (и, конечно, липосомальных форм этих препаратов) способны активировать систему комплемента и что эта реакция ослабляется введением высоких доз иммуноглобулинов класса G [13].

Положительный результат был получен также при лечении саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, препаратом Даунозом, который также сравнительно хорошо переносился больными [14]. По своим фармакокинетическим свойствам этот липосомальный ДН значительно превосходил свободный препарат (ППК находилась в диапазоне от 16,9 до 375,3 мкг·ч/мл). Его гематологическая токсичность была слабой, кардиотоксичность не наблюдалась совсем, при этом суммарная доза ДН в составе Даунозома могла в 2-3 раза превышать безопасную суммарную дозу, определенную для свободного ДН (без клинических и эхокардиографических признаков кардиотоксичности). В этом же исследовании было показано, что перевод в ДН липосомальную форму достоверно увеличивает период до развития резистентности [15].

В настоящее время Доксил и Даунозом прошли все испытания и официально разрешены для лечения саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом.

Большой интерес представляет использование Даунозома в терапии острых миелоидных лейкозов. Первая фаза клинических испытаний этого препарата при рецидивах и резистентных формах острого миелолейкоза и бластном кризе хронического миелолейкоза проводилась американскими исследователями из Andersen Cancer Center в Мериленде [16]. Как и в случаях, описанных выше, высокие дозы этого препарата переносились пациентами более легко, что позволило рекомендовать для лечения дозу в 150 мг/м². Было также показано, что при лечении рефрактерных форм и рецидивов острого лимфобластного лейкоза высокие дозы липосомального ДН значительно эффективнее обычных (как правило, значительно более низких) терапевтических доз свободного препарата.

Клинические испытания Даунозома при лечении резистентных форм и рецидивов острого миелолейкоза у пациентов старше 60 лет были проведены группой немецких (C. Lerchenmuller, T. Duchner и W. Berdel) и итальянских (A. Tafuri, S. Amadori и F. Ferrara) исследователей. Препарат назначали в дозах 40, 60, 75, 90 и 100 мг/м² один раз в две недели. Отмечена хорошая переносимость препарата. Отсутствовали тошнота, рвота, алоpecia, мукозит, но у всех пациентов наблюдалась миелосупрессия. Даже при достижении высоких кумулятивных доз кардиологическое исследование не выявляло снижения сократительной функции левого желудочка. Поэтому авторы данного исследования рекомендовали Даунозом в качестве альтернативы свободному ДН [17].

Особое внимание уделяется испытаниям липосомальных форм антрациклиновых антибиотиков в химиотерапии солидных опухолей. Получены положительные результаты применения Доксила в лечении метастазов рака ободочной кишки. Препарат вводили пациентам в дозах 22,5-70 мг/м² в течение трех недель. Лечение привело к регрессии опухоли при отсутствии выраженных побочных эффектов. Установлена эффективность липосомальной формы ДР при

раке молочной железы, а также его метастазов в кожу [18, 19]. Исследования, проведенные Corporation Alza (США), показали, что Доксил обладает активностью как сам по себе, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, при раке молочной железы, миеломной болезни, неходжкинской лимфоме и карциноме яичников [1, 20, 21].

Чрезвычайно важны испытания липосомальных форм антрациклиновых антибиотиков в лечении онкологических заболеваний у детей. Медицинскими центрами Стенфордского и Техасского университетов совместно с Corporation Alza было проведено исследование эффективности и переносимости возрастающих доз Доксила у детей с рефрактерными и рецидивирующими опухолями. В экспериментальную группу входили пациенты в возрасте от 4 до 21 года с нейробластомами, глиомами стволовой части мозга, рабдомиосаркомами и другими солидными опухолями. Первоначальная доза препарата составила 40 мг/м². При отсутствии побочных эффектов ее повышали на 10 мг/м². При дозе в 70 мг/м² отмечалось развитие мукозитов и пальмоплантарной эритродизестезии приблизительно у 20% пациентов. Объем распределения, клиренс и период полужизни составили 1,45 л, 0,03 л/ч и 36,4 ч соответственно. Интересным фактом явилось обнаружение низкой эффективности Доксила у детей, ранее получавших ДР. Возможно, это связано с развитием перекрестной резистентности между свободным ДР и его липосомальной формой. В целом авторы отмечают хорошую переносимость Доксила детьми и рекомендуют использовать этот препарат в последующих клинических испытаниях в педиатрической практике в дозе 60 мг/м² [22].

Положительные результаты тестирования Даунозома и Доксила в клинике дали возможность начать испытания по применению этих препаратов в комбинации с другими цитотоксическими агентами, в частности, с фактором некроза опухоли α (ФНО- α). Системное введение низких доз ФНО- α повышало противоопухолевую активность Доксила на модели саркомы крыс и меланомы мышей. Оказалось, что добавление ФНО- α к Доксилу не только замедляло рост и вызывало регрессию опухолей, но и существенно повышало содержание липосомального ДР в опухолевой ткани, в то время как на накопление свободного ДР в опухолевой ткани ФНО- α влияния не оказывал. Эти факты свидетельствуют, что низкие дозы ФНО- α способны усиливать освобождение ДР из липосом в интерстициальное пространство опухоли [23].

Новой разработкой в области липосомальных лекарственных форм стало создание иммунолипосом - стерически стабилизированных липосом с присоединенными к ним моноклональными антителами, специфичными к антигенам клеток-мишеней. На сегодняшний день известно несколько таких систем на основе антрациклиновых антибиотиков. Они направлены против клеток мелкоклеточного рака легких, В-клеточной лимфомы, нейробластомы, глиомы С6, рака яичников [24-30].

Таким образом, липосомальные формы антрациклиновых антибиотиков позволяют значительно оптимизировать схемы лечения многих онкологических заболеваний. Улучшенная фармакокинетика, низкая токсичность и избирательная доставка препарата в опухоль обуславливают повышенный интерес к этим препаратам, а также к самой проблеме селективного транспорта лекарственных веществ. Развитие технологий, позволяющих совершенствовать доставку терапевтических агентов в клетки-мишени, дает возможность значительно повысить роль химиотерапии как одного из базисных методов лечения злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gabizon A., Huang A., Martin F., Barenholz Y. (1995) in: *Stealth Liposomes* (D. Lasic and F. Martin, Eds.) CRC Press, London, pp. 245-255.
2. Gabizon A., Papahadjopoulos D. (1992) *Biochim. Biophys. Acta*, **1103**, 94-100.
3. Parr M., Bally M., Cullis P. (1993) *Biochim. Biophys. Acta*, **1168**, 249-252.
4. Gabizon A., Shiota R., Papahadjopoulos D. (1989) *J. Natl. Cancer Inst.*, **81**, 1484-1488.

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

5. Gabizon A., Catane R., Uziely B., Kaufman B. et al. (1994) *Cancer Res.*, **54**, 987-992.
6. Den Boer M., Pieters R., Kazemier K. (1999) *Leukemia*, **13**, 2023-2030.
7. Borg A., Burgess R., Green L. (2000) *Br. J. Haematol.*, **108**, 48-54.
8. Soma C., Dubernet C., Barratt G. (1999) *Pharm. Res.*, **16**, 1710-1716.
9. Verdonck L., Lokhorst H., Roovers D., van Heugten H. (1998) *Leukemia Res.*, **22**, 249-256.
10. Northfelt D.W., Kaplan L., Russell J., Lang J., Volberding P., Martin F. (1995) in: *Stealth Liposomes* (D. Lasic and F. Martin, Eds.) CRC Press, London, pp. 257-266.
11. Bogner J., Goebel F. (1995) там же, pp. 279-283.
12. Lokish J., Moore C. (1984) *Ann. Intern. Med.*, **101**, 798-799.
13. Szebeni J., Baranyi L., Savay S., Lutz H., Yelezarova E., Bunger R., Alving C. (2000) *J. Liposome Research*, **10** (4), 467-481.
14. Gill P., Espina B., Muggia F., Cabriaes S. et al. (1995) *J. Clin. Oncol.*, **13**, 996-1003.
15. Gill P., Wernz J., Scadden D., Cohen P., Mukwaya G. et al. (1996) *J. Clin. Oncol.*, **14**, 2353-2364.
16. Cortes J., Kantarjian H., O'Brien S., Giles F., Koller C., Beran M. (1998) *Blood*, **92**, Suppl.1, abstr.957, 234a.
17. Lerchenmuller C., Buchner T., Berdel W. (1999) *Ann. Haematol.*, **78**, Suppl. 2, abstr.12, 3.
18. Batist C., Ramakrishnan G., Rao C. et al. (2001) *J. Clin. Oncol.*, **19**, 1444-1454.
19. Dvorak J., Dvorak H. (2001) *Onkologie*, **24**, 166-168.
20. Frank M. (2000) *J. Liposome Research*, **10**, 248-249.
21. Jonston S. (2001) *Hosp. Med.*, **62**, 611-616.
22. Marina N., Cochrane D., Harney E., Zamorodi K., Blaney S., Winick N., Bernstein M., Link M. (2002) *Clin. Cancer Res.*, **8**, 413-418.
23. Ten Hagen T., Takahashi N., van Tiel S., Hostens J., Eggermont A., Seynhaeve A., Fiers W., Brouckaert P. (2000) *J. Liposome Res.*, **10**, 286-287.
24. Arencibia J. (2001) *Int J Oncol.*, **19**, 571-577.
25. Eavarone D., Yu X., Bellamkonda R. (2001) *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 10-14.
26. Lopes de Menezes D., Pilarski L., Allen T.M. (1998) *Cancer Res.*, **58**, 3320-3330.
27. Lundberg B., Griffiths G., Hansen H. (2000) *Int. J. Pharm.*, **205**, 101-108.
28. Moreira J., Gaspar R., Allen T.M. (2001) *Biochim. Biophys. Acta*, **1515**, 167-176.
29. Pastorino F., Brignole C., Marimpietri D., Sapra P., Moase E., Allen T.M., Ponzoni M. (2003) *Cancer Res.*, **63**, 86-92.
30. Tseng Y., Hong R., Tao M., Chang F. (1999) *Int. J. Cancer*, **80**, 723-730.

Поступила 26.02.2004.

LIPOSOMAL FORMULATIONS OF ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

T.T. Berezov¹, N.V. Yaglova¹, V.P. Chekhonin², Yu.A. Zhirkov²

¹Peoples' Friendship University,

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, 117198, Russia. Tel/fax: (095) 434-04-12

²Serbsky National Research Centre for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia.

Anthracycline antibiotics with significant antitumor activity are widely used for treatment of various oncologic diseases in spite of their poor pharmacokinetics and severe side-effects. To improve the efficacy of treatment of oncologic patients, liposomal formulations of the anthracycline antibiotics, such as Doxil, TLC D-99, and DaunoXome, have been developed. Pharmacokinetic parameters of liposomal doxorubicin and daunorubicin differ markedly from the parameters of their free formulations. Liposomal anthracyclines display a prolonged circulation time, reduced clearance, smaller volume of distribution, and lower toxicity. Doxil and DaunoXome have been licensed for treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Entrapment of anthracycline antibiotics into liposomes coupled with monoclonal antibodies enhances their uptake by tumor cells.

Key words: liposomes, Doxil, DaunoXome, pharmacokinetics, AIDS-related Kaposi's sarcoma, immunoliposomes.