

В.М. Півнюк
 Ю.О. Тимовська
 О.В. Пономарьова
 Г.І. Кулик
 Г.П. Олійніченко
 М.Ф. Анікусько
 Ю.М. Краснопольский
 В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
 патології, онкології
 і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
 НАН України

Київська міська онкологічна
 лікарня, Київ, Україна

Ключові слова: рак
 молочної залози, лікарська
 резистентність, доксорубіцин,
 ліпосомальна форма.

Постійне зростання захворюваності на злоякісні новоутворення, недостатня ефективність лікування, збільшення контингентів хворих онкологічного профілю змушують не залишати наукові пошуки у цій галузі. Значне місце у лікуванні пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями різних локалізацій займає хіміотерапія (ХТ). Однак коло злоякісних пухлин, відносно яких ефективна ХТ, за останні роки практично не розширилося, не покращилися достатньою мірою результати лікування, особливо при резистентних формах пухлин. Триває пошук не лише нових лікарських препаратів, а й шляхів підвищення ефективності тих, що вже існують, оскільки актуальною є проблема лікарської резистентності. В 1988 р. американське протиракове товариство довело, що 50% пухлин мають первинну резистентність до ХТ. За даними різних авторів, від 47 до 53% злоякісних пухлин молочної залози резистентні до антрациклінових антибіотиків. У 2005–2006 рр. у Київській міській онкологічній лікарні, на клінічній базі Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України отримані дані, що 52,3% випадків раку молочної залози (РМЗ) мають резистентність до доксорубіцину (результати не опубліковані). Подолання лікарської резистентності за допомогою змін властивостей хіміопрепаратів (ХП) може бути одним з підходів до покращання результатів лікування.

Зокрема, перспективним шляхом вирішення цієї проблеми є спрямований транспорт протипухлинних препаратів у організмі за допомогою системи переносників (зокрема мікрокапсулювання препаратів). В онкологічній практиці вже використовують ліпосомальні форми ХП [1–6]. Результати експериментів з обґрунтуванням їх застосування [2, 7, 8] свідчать про значне підвищен-

ВИКОРИСТАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ФОРМ ХІМІОПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНИЙ ДО ДОКСОРУБІЦИНУ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Наведено безпосередні результати лікування з використанням у схемі CFA ліпосомальної форми доксорубіцину 8 хворих з резистентним до хіміотерапії (CFA з вільною формою доксорубіцину) місцево-поширеним та метастатичним раком молочної залози.

ня ефективності як *in vivo*, так і *in vitro* протипухлинних засобів, вміщених у ліпосоми (Л), та про зниження їх токсичності. Дані ряду робіт свідчать, що Л є найкращою формою переносників лікарських засобів у організмі [8, 9, 10].

Л побудовані з фосфоліпідів, які мають гідрофільну «голівку» та гідрофобний «хвіст», що забезпечує їх транспортну функцію (доставку лікарських засобів у складі Л до клітин) та проходження через клітинну мембрану шляхом ендцитозу [11, 12, 13]. Показано, що в резистентних до цитостатиків пухлинних клітинах відбуваються зміни у складі ліпідного та білкового компонентів плазматичних мембран; зокрема, відзначено підвищення рівня холестеролу, глікофінголіпідів, сфінгомієліну та фосфоліпази D. У формуванні лікарської резистентності важливу роль відіграють зміни у транспорті цитостатиків [14]: зниження проникності плазматичної мембрани за рахунок змін її в'язкості, ліпідного спектра, упорядкованості ліпідного шару, а також підвищення виведення препарату з клітини за допомогою систем білків-переносників [15, 16, 17, 18]. Тому особливо перспективним вважають застосування ліпосомальних форм препаратів при захворюваннях, що супроводжуються порушеннями фосфоліпідної структури та функцій плазматичних і субклітинних мембран [18]. У розпізнаванні клітин беруть участь ліпіди (оскільки кожному типу мембран відповідає певне, характерне лише для неї співвідношення полярних ліпідів) [19], а також гліколіпіди (гангліозиди), що задіяні у міжклітинній взаємодії та є специфічними рецепторами ряду біологічно активних речовин. Таким чином, механізми взаємодії Л з клітинами зумовлені не лише фосфоліпідами, але й гангліозидами, які входять до клітинних мембран і Л. Результати ви-

вчення розподілу (при внутрішньовенному введенні) Л, що містять фосфатидилхолін, холестерин та гліколіпіди, показали, що найкращий перенос Л у тканини головного мозку та печінки зумовлює наявність сульфатів, у селезінку – гангліозидів, у легені – сфінгомієліну [20].

Співвідношення діаметра пор капілярів та розмірів Л — основа для зменшення накопичення їх у здорових тканинах, що зумовлює зниження токсичності ліпосомальних форм препаратів та підвищення їх концентрації у пухлинній тканині. Розмір Л більший, ніж пори в капілярах, тому вони менш накопичуються у здорових тканинах. Відбувається направлений транспорт ХП у солідні пухлини з високим внутрішньопухлинним тиском; капіляри, що кровопостачають їх, сильно перфоровані, звивисті, розгалужені; водночас їх ендотелій малопроникний для водорозчинних ХП [21, 22]. Л накопичуються у пухлині. Це явище отримало назву «пасивне прицілювання» [23, 24, 25]. Результати дослідження свідчать, що ліпосомальні препарати підвищують проникність кровоносних судин у пухлині для альбумінів і власне ліпосомальних препаратів [26]. Вільний доксорубіцин накопичується у пухлині на 30% менше, ніж ліпосомальний [27]. Це пояснюють різними гіпотезами: відмінностями у фармакокінетиці препаратів [28]; накопиченням залишків препарату в пухлині після повторних введень; зміною властивостей пухлинних судин і внаслідок чого збільшенням виходу з судини та зменшенням зворотнього всмоктування інкапсульованого препарату [29]. Підвищене накопичення Л у пухлині є результатом тривалої циркуляції їх у крові, підвищеної проникності через капіляри пухлини та транспорту препарату через клітинну мембрану шляхом ендцитозу [30, 31]. На думку деяких авторів, одним з недоліків є їх швидка опсонізація при внутрішньовенному введенні та наступний захват клітинами ретикулоендотеліальної системи (РЕС). Для подолання такого захвату були розроблені Л-невидимки. Після покриття Л поліетиленгліколем (ПЕГ) підвищується осмотичний тиск навколо них, що запобігає зближенню з клітинами РЕС. Таким чином ці везикули стають «невидимими» для клітин РЕС та довше циркулюють у периферичній крові.

На сьогодні на світовому фармацевтичному ринку є кілька ліпосомальних препаратів, які належать до антрациклінових антибіотиків (Доксил, Келікс, Ліподокс, Дауназом). Перші два препарати широко використовуються для лікування хворих з ВІЛ-асоційованою саркомою Капоші, резистентною метастатичною карциномою яєчника та метастатичним РМЗ. Особливістю цих препаратів є те, що їх ліпосомальний шар додатково покритий ПЕГ, який, як зазначено вище, захищає Л від виявлення та захвату клітинами РЕС [32, 33, 34].

Використання Л покращило терапевтичну ефективність протипухлинних препаратів та знизило їх токсичність [35, 36]. Але присутність ПЕГ стала основою для деяких нових побічних ефектів, таких як еритродисестезія долонь та підошв (від звичайного почервоніння до виникнення виразок на шкірі), а також гіперчутливість, включаючи анафілактичні реакції. Крім того, не всі цитостатики можна вмшати у Л і використовувати у клінічній практиці. Так, при вмшенні метотрексату та цитарабіну у Л їх токсичність значно підвищується. В той же час використання ліпосомальних форм доксорубіцину у клініці зумовило зниження побічної дії препарату, що проявляється зменшенням мієло-, кардіотоксичності, кількості випадків блювання, нудоти, алопеції [37–40].

Введення у склад ліпосом природних ліпідів (холестерину, фосфатидилхоліну, дифосфатидилгліцерину, гангліозиду GM1) достовірно не знижує токсичність доксорубіцину. Розмір Л також не впливає на токсичність цитостатиків [41]. Опубліковано дані експеримента [42] про вплив на кістковий мозок мишей доксорубіцину, введеного у Л різного розміру з різним складом фосфоліпідів. Введення доксорубіцину в Л, розмір яких становив близько 1 мкм, що складалися з яєчного фосфатидилхоліну та холестерину в молярному співвідношенні 55 : 45, зумовило зменшення на 80% кількості клітин кісткового мозку протягом 7 днів. Аналогічні дані отримали при введенні цього препарату в Л розміром близько 1 мкм, що складалися з дистеароїлфосфатидинхоліну та холестерину у співвідношенні 55 : 45. Введення доксорубіцину в Л розміром 0,1 мкм, що складалися з дистеароїлфосфатидилхоліну та холестерину, зумовило зменшення на 40% клітин кісткового мозку. Л, розмір яких становив 0,1 мкм, і у склад яких вводили яєчний фосфатидилхолін та холестерин, викликають лейкопенію ще рідше.

Показано, що концентрація введеного в Л доксорубіцину в кістках при їх метастатичному ураженні у хворих на РМЗ у 10 раз перевищувала його вміст у навколишніх м'язах, не уражених пухлиною [43]. Встановлено, що пухлинні клітини накопичують значно більше доксорубіцину, введеного в ліпосомальній формі, порівняно з його вільною формою. Через 1 год після введення у пухлинній тканині визначають 254 нг доксорубіцину, введеного у ліпосомальній формі, та 30 нг препарату у вільній формі [44, 45, 46].

На основі вищенаведених даних застосовували ліпосомальний доксорубіцин (Ліподокс, «Біолек», Україна) у 8 пацієнток з резистентним до доксорубіцину РМЗ, які у 2007 р. отримували лікування у Київській міській онкологічній лікарні (детальна характеристика усіх хворих наведена у таблиці). Після проведення 4–6 курсів ПХТ з доксорубіцином у пацієнток зареєстрована негативна динаміка на фоні лікування. За поширенням процесу

ОБМЕН ОПЫТОМ

хворих розподілили на 2 групи. 1-шу групу становили 4 хворих на місцево-поширений РМЗ ІІА–ІІВ стадії (Т3–4N1M0), які отримували індукційну ПХТ (4 курси САФ) з негативною динамікою пухлини та лімфовузлів; 2-гу групу — 4 пацієнтки з метастатичним РМЗ, які отримували паліативну ПХТ за схемою САФ, після проведення 6 курсів відзначали прогресування хвороби. Усім хворим призначали подальшу ХТ з ліпосомальним доксорубіцином, за аналогічною схемою зі збереженням доз препаратів.

В усіх випадках відзначали позитивну динаміку. У хворих на метастатичний полісерозит діагностували усунення плевриту та стабілізуванню асцити,

метастази в яєчниках без динаміки. Зменшились метастази у лімфатичних вузлах та дисемінації по шкірі. Виразки на шкірі молочної залози почали епітелізуватись.

Слід відзначити, що у половини хворих виявляли значний індуративний лімфостаз верхньої кінцівки ІІ–ІІІ ступеня з ураженого боку. Ці пацієнтки отримували променеви терапію за традиційною методикою (стандартним фракціонуванням), що зумовило формування фіброзних змін у клітковині та разом з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів спричиняло блокування лімфатичного та венозного відтоків від верхньої кінцівки. У хворих не відзначали ефекту симпто-

Таблиця

Характеристика хворих на РМЗ, резистентний до доксорубіцину, та результати проведеної терапії

Хвора, вік	Діагноз	Попереднє лікування з доксорубіцином	Результати попереднього лікування	Лікування з використанням ліпосомальної форми доксорубіцину та його результат	Примітка
1-ша група					
К., 64 р.	Са gl. mam sin St IIIA T3N1M0 з 2006 р. Прогресування захворювання: ріст пухлини та збільшення лімфовузлів, метастази у кістках. Кл. гр. ІІ	У 2006 р. отримала 4 курси САФ, повний курс променевої терапії стандартним фракціонуванням, катетеризацію а. thoracica interna та 2 в/а курси ПХТ CMF	Ріст і проростання пухлини у шкіру, утворення єдиного конгломерату пухлини з лімфатичними вузлами, виникнення множинних метастазів у кістках. Лімфостаз лівої верхньої кінцівки ІІІ ст.	2 курси ПХТ (САФ) – зменшення пухлини та лімфовузлів на 50%, епітелізація виразки на шкірі. Лімфостаз ІІ ст.	Виконано паліативну мастектомію, направлена на терапію відкритими ізотопами та бісфосфонатами
К., 57 р.	Са gl. mam dextr St IIIB T4N1M0 з 2006 р. Прогресування захворювання: ріст пухлини, розпад, збільшення лімфовузлів, метастатичний плеврит, метастази в шкірі, легені. Кл. гр. ІІ	В 2006 р. отримала 4 курси ПХТ САФ, повний курс променевої терапії стандартним фракціонуванням, катетеризацію а. thoracica interna та 2 в/а курси ПХТ CMF	Ріст, розпад пухлини, поширення на передню грудну стінку, дисемінація по шкірі, виникнення метастатичного плевриту, метастазів в легені. Лімфостаз правої верхньої кінцівки ІІ ст.	2 курси ПХТ (САФ) – зменшення пухлини на 25%, регресія дисемінатів по шкірі, зникнення плевриту, зменшення метастазу в легені на 50%. Лімфостаз І ст.	Плануються паліативні курси ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином
З., 48 р.	Са gl. mam dextr St IIIB T4N1M0. Прогресування захворювання: на фоні ПХТ ріст пухлини, дисемінація по шкірі молочної залози. Кл. гр. ІІ	В 2007 р. отримала 4 курси ПХТ САФ, катетеризацію а. thoracica interna та 2 в/а курси ПХТ CMF	Ріст пухлини, збільшення виразки, поява дисемінатів по шкірі від 1 до 2 см	2 курси ПХТ (САФ) – епітелізація виразки на шкірі, зменшення пухлини на 50%, регресія дисемінатів по шкірі	Готується до оперативного лікування
М., 50 р.	Са gl. mam dextr St IIIB T4N1M0 з 2006 р. Прогресування захворювання: ріст пухлини. Кл. гр. ІІ	В 2006 р. – 6 курсів ПХТ САФ. В 2007 р. – 2 курси	Ріст пухлини, утворення конгломерату з метастазами в лімфовузлах. Лімфостаз правої верхньої кінцівки ІІІ ст.	2 курси ПХТ (САФ) – зменшення виразки на шкірі на 50%, регресія пухлини на 25%, регресія лімфовузлів на 50%. Лімфостаз правої верхньої кінцівки ІІ ст.	Від мастектомії відмовляється, планується черговий курс ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином
2-га група					
П., 51 р.	Са gl. mam sin St IIA T2N0M0 з 2000 р. метастатичний полісерозит, метастазування в яєчник. Кл. гр. ІІ	Комплексне лікування у 2000 р. В 2004–2006 рр. паліативні курси ПХТ, 4 курси з платиною, 6 САФ, 4 курси Кселода	Зменшення плевриту, збільшення асцити, метастазування в яєчник	2 курси ПХТ (САФ) – ліквідація плевриту, зменшення асцити, регресія метастазів у яєчник на 75%	Плануються паліативні курси ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином
Д., 60 р.	Са gl. mam sin St IIIB T3N2M0 з 2004 р. Прогресування захворювання: метастатичний плеврит, метастази у кістках. Кл. гр. ІІ	Комплексне лікування в 2004 р. В 2006 р. – 6 паліативних курсів САФ	Збільшення плевриту, поява множинних метастазів у кістках	2 курси ПХТ (САФ) – ліквідація плевриту	Плануються паліативні курси ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином
К., 57 р.	Са gl. mam dextr St IIA T2N0M0 з 2000 р. Прогресування захворювання: метастатичний полісерозит, метастазування в яєчник. Кл. гр. ІІ	Комплексне лікування у 2000 р. В 2006 р. – 6 паліативних курсів САФ	Зменшення плевриту, збільшення асцити, метастазування в яєчник	3 курси ПХТ (САФ) – ліквідація плевриту, асцити, стабілізація метастазів у яєчник	Плануються паліативні курси ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином
К., 68 р.	Са gl. mam dextr St IIIB T2N0M0 з 2006 р. Прогресування захворювання: метастази в аксілярних, під-, надключичних лімфовузлах. Кл. гр. ІІ	Комплексне лікування у 2006 р. В 2006–2007 рр. 6 паліативних курсів САФ	Ріст метастатичних лімфовузлів, утворення конгломерату. Лімфостаз правої верхньої кінцівки ІІІ ст.	2 курси ПХТ (САФ) – зменшення конгломерату на 50%. Лімфостаз правої верхньої кінцівки ІІ ст.	Плануються паліативні курси ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином

матичної терапії. Вже після першого курсу ПХТ з ліпосомальним доксорубіцином лімфостаз зменшився у всіх пацієнтів: об'єм руки на рівні середини плеча зменшився на 2–3 см, тканини стали м'якими, почали згинатися пальці. Після другого курсу об'єм зменшився на 4–5 см, повністю відновився об'єм рухів у міжфалангових зчленуваннях, залишився лімфостаз I ступеня.

Таким чином, літературні дані свідчать про можливість використання ліпосомальних форм препаратів (зокрема антрациклінових антибіотиків) для лікування хворих на РМЗ з підвищенням терапевтичного ефекту; використання антрациклінових антибіотиків, інкапсульованих у Л, дозволяє знизити їх токсичний вплив, підвищити протипухлинну активність, подовжити час їх дії на пухлину. Не знайдено літературних даних про застосування ліпосомальних форм доксорубіцину у хворих на РМЗ із встановленою резистентністю до препарату для її подолання. Попередні дані про використання ліпосомального доксорубіцину у пацієнтів з РМЗ, резистентним до препарату, свідчать про доцільність застосування цих препаратів при прогресуванні захворювання на фоні антрацикліновмісних схем ПХТ та перспективність наукових досліджень у цьому напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

- Кулик ГИ, Пономарева ОВ, Король ВИ, Чехун ВФ. Токсичність і протипухлинна активність ліпосомальної лікарської форми доксорубіцину. *Онкологія* 2004; 6 (3): 207–10.
- Каледин ВИ, Ильницькая СИ. Ефективність свободних і ліпосомальних форм платини і антрациклінових антибіотиків при впливі на внутрішньопечінкові метастази опухолей ГА-1 і Р-388. *Вопр онкологии* 1996; 42 (3): 64–6.
- Hegge UR, Brokmeyer NN, Vauman N, et al. Liposomal doxorubicin in AIDS-related Kapositis sarcoma *Lancet* 1993; 8869: 497.
- Грунтенко ЕВ, Николин ВП, Матвиенко НА и др. Липосомы как носители противоопухолевых препаратов при неопластических поражениях печени. *Доклад АН СССР* 1982; 265: 225–8.
- Дудніченко ОС. Ліпосомальні препарати та інші модифікатори хіміотерапії при раку кишково-шлункового тракту IV стадії. [Автореферат дис ... д-ра мед. наук]. К, 1996. 32 с.
- Gabizon AA. Selective tumor localization and improved therapeutic index of anthracyclines encapsulated in long-circulation liposomes. *Cancer Res* 1992; 10 (14): 821–96.
- Gabizon A, Sulkes A. Systemic administration of doxorubicin – containing liposomes in cancer patients: phase study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1795–803.
- Storm G, Nassander UK. Antibody-targeted to deliver doxorubicin to ovarian cancer cells. *Liposome conf St. Petersburg New Concepts, Perspects and clin Appl* 1994; 4 (1): 641–66.
- Будкер ВГ, Вахрушева ТЕ, Киселева БВ и др. Получение липосом с лекарственными препаратами. *Хим-фарм журн* 1987; 21 (3): 347–52.
- Сыновец ОА, Лапшин ДЕ, Руденко ЮВ. О перспективах использования липосом в медицинской практике. *Врачеб дело* 1991; (6): 16–20.
- Торчилин ВП, Смирнов ВН, Чазов ЕН. Проблемы и перспективы использования липосом для направленного транспорта лекарств (*Обзор*). *Вопр мед химии* 1982; (1): 3–14.
- Липосомы: применение в биологии и медицине / Под ред ВФ Антонова, ВП Торчилина / М, 1981: 39–41.
- Марголис ЛБ, Бергельсон ЛД. Липосомы и их взаимодействия с клетками. М., 1986. 240 с.
- Kukuchi Y, Hirata G, Yamamoto K, et al. Altered expression of g-glutamyl-cystein synthetase metallothionein and topoisomerase I or II during acquisition of drug resistant to cisplatin in human ovarian cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 213–7.
- Чехун ВФ, Кулик ГИ, Войцицкий ВМ и др. Влияние координационных соединений платины на изменение физико-химических параметров искусственных и плазматических мембран. *Биол мембраны* 1993; (6): 650–4.
- Lavie Y, Fiucci G, Czarny M, Liscovitch M. Changes in membrane microdynamics and caveolae constituents in multidrug-resistant cancer cells. *Lipids* 1999; 34: 57–63.
- Chen Y, Simon SM. In situ biochemical demonstration that P-glycoprotein is a drug efflux pump with broad specificity. *J Cell Biol* 2000; 148: 863–70.
- Чехун ВФ, Шишова ЮВ. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей. *Онкология* 2000; 2 (1–2): 11–6.
- Саатов ТС, Исаев ЭИ, Бурханов СА. Аутологичные липосомы. *Вестн акад мед наук СССР* 1990; (8): 47–0.
- Ефременко ВИ, Набрутович НИ, Ходова НФ, Подзолкова ГГ. Ганглиозиды – рецепторы бактериальных токсинов и других биологически активных веществ. *Аннотированный библиографический указатель отечественной и зарубежной литературы (1976–1986 гг)* Волгоград, 1988. 202 с.
- Jain RK. Vascular and interstitial barriers to delivery of therapeutic agents in tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 253–66.
- Brown JM, Giassia AJ. The unique physiology of solid tumor: opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer Res* 1998; 58: 1408–16.
- Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом / Под ред ЛМ Кузиковой, ВИ Ефременко / Ставрополь, 2000. 170 с.
- Каплун АП, Дранов ОЛ, Краснопольский ЮМ, Швец ВИ. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ. *Вопр мед химии* 1999; 45 (1): 3–12.
- Harwood JL. Understanding liposomal properties to aid their clinical usage. *Trends Biochem Sci* 1992; (7): 203–6.
- Julano RL. Factors affecting the clearance kinetics and tissue distribution of liposomes, microspheres and emulsion. *Advanced Drug Delivery Review* 1988; (2): 31–54.
- Arnold RD, Mager DE, Sperryak JA, et al. Tumor antivasular effects of sterically-stabilized doxorubicin-containing liposomes. *Proc Am Assos Cancer Res* 2005; 46: 3800.
- Sharma US, Sharma A, Chau RI, Straubinger RM. Liposome-mediated therapy of intracranial brain tumors in a rat model. *Pharm Res* 1997; 14: 992–8.
- Gabison A, Papahadjopoulos D. Liposome formulation with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. *Proc nat Acad Sci USA* 1988; 85: 6949–53.
- Arnold R, Mager D, Jeanin E Slack, Robert M Straubinger. Effects of repetitive administration of doxorubicin-containing liposomes on plasma pharmacokinetics and drug biodistribution in a rat brain tumor model. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (24): 8856–65.
- Jain RK. Vascular and interstitial barriers to delivery of therapeutic agents in tumors. *Cancer metastasis Rev* 1990; 9: 253–6.

32. Yuan F, Dellian M, Fucumura D, *et al.* Vascular permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size. *Cancer Res* 1995; **55**: 3752–6.

33. Kettan J, Droz J, Couvreur P, *et al.* Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of doxorubicin carried by poly isohexylcyanoacrylate nanoparticles. *Invest New Drugs* 1992; (10): 191–2.

34. Ostro MJ. Industrial application of liposomes; What does the mean? *Liposomes as drug carriers*. Ed by G Gregoriadis, J Wiley. Sons Ltd 1998: 855–62.

35. Ostro M, Cullis PR. Use of liposomes as injectable-drug delivery systems. *Amer J Hospital Pharmacy* 1989; (46): 1576–87.

36. Lasic DD, Papahadjopoulos D. Liposomes revisited. *Science* 1995; **267**: 1275–6.

37. Harrington KL, Lewanski CR, Stewart SW. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part 2 clinical development. *Clin Oncol* 2000; (12): 16–24.

38. Дранов АЛ, Дудніченко ОС, Бутенко КА та ін. Ліпосомні форми цитостатиків – новий напрямок у хіміотерапії раку. *Вісник фармації* 1994; (3–4): 88–92.

39. Дранов АЛ, Дудніченко АС, Мезин ІА и др. Эффективность липосомальных цитостатиков. *Бюл эксперим биол мед* 1996; (1): 85–9.

40. Шальков ЮЛ, Дудніченко АС, Краснопольский ЮМ. Опыт и перспективы использования липосомальной формы противоопухолевых препаратов в клинической онкологии. *Клин хирургия* 1995; (5): 21–3.

41. Dudnichenko AS, Krasnopolsky YuM. Preparation and pharmacokinetics in vivo of liposome-associated anthracyclines and 5-fluorouracil. *Эксперим онкология*. 1996; **18** (4): 392–6.

42. Balsari AL, Morelli D, Menard S, *et al.* Protection against doxorubicin induced alopecia in rats by liposome entrapped monoclonal antibodies. *J Fed Am Soc Experim Biol* 1994; (2): 226–30.

43. Dass CR, Walker TL, Burton MA, Decruz EE. Enhanced anticancer therapy mediated by specialized liposomes. *J Pharm Pharmacol* 1997; **49** (10): 972–5.

44. Balazsovits IA, Mayer LD, Bally MB, *et al.* Analysis of the effect of liposome encapsulation on the vesicant properties, acute and cardiac toxicities, and antitumor efficacy of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; **23**: 81–6.

45. Ahmad I, Longenecker M, Samuel J, Allen TM. Antibody-targeted delivery of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes can eradicate lung cancer in mice. *Cancer Res* 1993; **53** (7): 1484–8.

46. Storm G. Liposomes as delivery system for doxorubicin in cancer chemotherapy. *Pharm Weekbl Sci* 1988; **10** (6): 288–90.

APPLYING OF LIPOSOMAL FORM OF DOXORUBICIN IN PATIENTS WITH DOXORUBICIN-RESISTANT BREAST CANCER

V.M. Pivnyuk, Yu.O. Tymovska, O.V. Ponomareva, G.I. Kulyk, G.P. Olyinichenko, M.F. Anikusko, Yu.M. Krasnopolsky, V.F. Chekhun

Summary. *Results of treatment of 8 patients with doxorubicin-resistant (CFA protocol with free doxorubicin) locally advanced and metastatic breast cancer using liposomal form of doxorubicin in CFA protocol are declared in presented article.*

Key Words: breast cancer, drug resistance, doxorubicin, liposome.

Адреса для листування:

Півнюк В.М.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,

онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького

НАН України