

## **ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ**

УДК 615.31+546.72

**Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Дев'яткіна Н.М.**

### **КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ ЗАЛІЗА**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м Полтава

*Шляхом аналізу літературних джерел показано, що препарати на основі наночастинок (НЧ) оксидів заліза дозволені для лікування анемії та візуалізації структур організму при магнітно-резонансній томографії (МРТ) в США та інших країнах світу. Одним з найбільш вдалих засобів цієї групи є ферумокситол. Його концепція, на відміну від більшості препаратів НЧ оксидів заліза, спрямована на лікування хворих із залізодефіцитною анемією на фоні хронічної ниркової недостатності та гемодіалізу, причому така терапія має істотні переваги над використанням традиційних препаратів заліза для ентерального та парентерального введення. Крім цього, ферумокситол застосовують при МРТ головного мозку, кровоносних та лімфатичних судин, підшлункової залози, кісткового мозку. Він також має усі необхідні якості для магнітно-термічної абляції пухлин. В цілому, зусилля розробників нині націлені на визначення додаткових показань до призначення препаратів НЧ оксидів заліза та їх клінічні випробування для гіпертермії пухлин.*

Ключові слова: наночастинок оксидів заліза, ферумокситол, анемія, магнітно-резонансна томографія, гіпертермія пухлин.

*Робота була фрагментом планової ініціативної НДР «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879).*

У широкому розумінні полем діяльності наномедицини є наука й технологія діагностики, лікування й профілактики захворювань та травматичних ушкоджень, усунення больових відчуттів, а також збереження й поліпшення здоров'я людини з використанням молекулярних інструментів і молекулярного знання людського організму [1]. Наномедицину визначають як медичне застосування нанотехнології, яка в свою чергу означає одержання, виробництво та використання матеріалів і систем, шляхом «утримання» їх розмірів і форми в нанодіапазоні [2]. Хоча цей міждисциплінарний напрямок медичної науки знаходиться в стадії становлення, уже зараз наномедицина – велика галузь, у якій працюють сотні компаній з величезними інвестиціями.

Важливим і суттєвим для медичного застосування є те, що наночастинок (НЧ) мають керовані розміри в межах від кількох до сотень нанометрів (нм), які можна порівняти з розмірами внутрішньоклітинних об'єктів (10-100 нм), вірусів (20-450 нм), протеїнів (5-50 нм) і генів (близько 2 нм-100 нм). За своїми розмірами і масою вони займають проміжне положення між одиничними молекулами й клітинами, що разом з особливими поверхневими характеристиками зумовлює специфіку взаємодії таких частинок з біологічними системами [3].

Протягом останніх десятиліть було розроблено й досліджено безліч НЧ, а навколо їх потенційного застосування в якості діагностичних і терапевтичних засобів розгорнуто масштабну інформаційну кампанію. Незважаючи на широку пропозицію НЧ для потенційного діагностичного

застосування, тільки окремі з них знайшли своє місце в повсякденній клінічній практиці [4]. Цей факт зумовлений труднощами в досягненні відповідних фармакокінетичних властивостей і відтворюваності синтезу монодисперсних НЧ, невирішеними питаннями щодо їх біодеградації, елімінації, токсичності.

Більшість рецептур НЧ, які нині використовуються в клініці, підпорядковані терапевтичним цілям [5]. Ці терапевтичні НЧ спрямовані на доставку лікарського засобу до патологічної ділянки, базуючись на основі ефекту підвищеної проникності та утримання й уникаючи при цьому накопичення в здорових органах і тканинах. Крім того, здатність інтегрувати діагностичні та терапевтичні можливості в композиції однієї НЧ, робить їх перспективними для тераностики та персоналізації лікування [6].

Нанопрепарати, які дозволені до застосування в США та інших країнах світу, поділяють на органічні та неорганічні за природою їх визначальних НЧ [7]. До перших належать ліпосоми, рекомендовані як протипухлинні препарати, контрастні агенти для ультразвукової діагностики (УЗД), вакцини, анестетики, протигрибкові препарати та досліджувані в клінічних випробуваннях для генної терапії, лікування бактеріальних інфекцій і запалення; білкові нанопрепарати, призначені для протипухлинної терапії та контрастування при УЗД, а також полімерні наносистеми (міцели), які апробуються в клініці як засоби для лікування раку та гострого радіаційного синдрому. Неорганічні нанопрепарати включають наноформи оксидів заліза, дозволені для лі-

кування анемії, візуалізації структур організму при магнітно-резонансній томографії (МРТ) та досліджувати в клінічних випробуваннях щодо гіпертермії пухлин, НЧ кремнію, що випробовуються для візуалізації пухлин, і золота, що проходять клінічні випробування для термічної абляції пухлин [7].

У світі проводиться значна кількість клінічних випробувань, у яких досліджують зовсім нові НЧ, більш досконалі, ніж вже затверджені. Особливістю багатьох з таких частинок є підпорядкованість активним механізмам біорозподілу або контролю вивільнення лікарської речовини в певних ділянках тіла [8].

Мета представленої огляду літератури – проаналізувати реалії клінічного застосування препаратів НЧ оксидів заліза за нинішніх умов.

Фармакодинаміка НЧ оксидів заліза включає магнітні властивості, транспортну, гіпертермічну та протианемічну дію [9]. Ці властивості, насамперед магнітні, були покладені в основу препаратів, що містять стабілізовані НЧ оксидів заліза, які з'явилися в останнє десятиліття минулого та на початку нинішнього століття [10]. Вони застосовуються в клініці або завершують клінічні випробування, як SHU555 C (Supravist Bayer Schering Pharma AG). В окремих випадках такі засоби тимчасово відсторонювались від подальшого клінічного застосування через недостатню доказову базу чи серйозні побічні реакції, як ферумокстран-10 (Sinerem, Guerbet).

Для діагностики уражень печінки й селезінки у ході МРТ дозволені ферумоксид (Endorem, Guerbet або Feridex, AMAG Pharmaceuticals), що складається з кристалів магнетиту розмірами 4,3-4,8 нм, покритих декстраном, і ферукарботран (Resovist, Bayer Schering Pharma AG), серцевина якого містить кристали магнетиту й магнетиту розміром близько 4,2 нм, покриті карбоксидекстраном [11]. До препаратів на основі надмалих частинок оксиду заліза належить ферулозе (Clariscan, GE Healthcare), покритий поліетиленгліколем, який застосовують для магнітно-резонансної ангіографії та візуалізації структури печінки [10]. Пероральним контрастним агентом, який поліпшує візуалізацію шлунково-кишкового тракту при МРТ, є ферумоксил (GastroMARK, AMAG Pharmaceuticals), покритий кремнеземом [11].

Чи не найбільш вдалим серед препаратів НЧ оксидів заліза вважається ферумокситол (Feraheme, AMAG Pharmaceuticals). Його концепція, на відміну від перелічених вище засобів, спрямована на лікування пацієнтів на залізодефіцитну анемію й ґрунтується на здатності вивільнення із нанооксидів іонів заліза брати участь у синтезі гемоглобіну. Ферумокситол – ін'єкційний протианемічний препарат для дорослих хворих із хронічною нирковою недостатністю, дозволений у США з 2009 року за результатами відкритих рандомізованих контрольованих досліджень [12,13]. Він близький до препарату

колоїдного сахарату заліза й характеризується високою стабільністю наносистеми, безпечністю та можливістю швидкого введення великої дози заліза [14,15].

На відміну від парентеральних препаратів заліза останнього (третього) покоління (CosmoFer, Ferinject, Monofer, Infed, Dexferrum, Ferrlecit, Venofer), у яких залізо представлено гідроксидом з низьким рівнем кристалічності або аморфною будовою, ферумокситол містить оксид заліза, що ідентифікується як магнетит зі шпінельною структурою [16]. Це надмалі частинки нестехіометричного магнетиту, покриті карбоксиметилдекстраном, що мають гідродинамічний розмір 17-31 нм. Вуглеводне покриття ізолює біоактивне залізо препарату від плазми крові, доки ферумокситол не буде захоплений макрофагами селезінки, печінки та кісткового мозку [17]. Молекулярна маса ферумокситолу 731 кДа, що більше, ніж в інших препаратів парентерального заліза третього покоління [18]. Порівняно з цими засобами ферумокситол має найменшу здатність до ультрафільтрації та діалізу вільного заліза, а також мінімальне вивільнення заліза при інкубації в сироватці крові.

Фармакокінетика ферумокситолу після внутрішньовенного введення відзначається зростанням часу напіввиведення препарату з крові від 9,3 до 14,5 годин при збільшенні дози в межах 1-4 мг заліза / кг [19]. Об'єм розподілу в центральному компартменті, максимальна швидкість елімінації та концентрація препарату, за якої швидкість метаболізму дорівнює половині максимальної, становлять відповідно 2,71 л, 14,3 мг/год та 77,5 мг/л [20].

Відомо, що при лікуванні залізодефіцитної анемії курсова доза внутрішньовенного заліза становить 1 г і розподіляється на 10-15 інфузій. Водночас ферумокситол достатньо вводити двічі по 510 мг або одноразово в дозі 1,02 г за 15 хвилин без тяжких побічних реакцій [21]. Великою перевагою препарату при лікуванні залізодефіцитної анемії на фоні хронічної ниркової недостатності є також відсутність втрат препарату під час гемодіалізу [22].

На етапі Фази II клінічних випробувань було показано, що ферумокситол збільшує накопичення заліза в організмі хворих з анемією на фоні хронічного захворювання нирок у стадії пре-діалізу та перитонеального діалізу, що виявляється вірогідним збільшенням загального гемоглобіну й феритину, а також зростанням насичення трансферину [23]. Зокрема, у клінічних випробуваннях за 5 тижнів зростання вмісту гемоглобіну більше, ніж на 2 г/дл, спостерігалось у 81,1% хворих з резистентною залізодефіцитною анемією, яким вводили ферумокситол, проти 5,5% у групі плацебо [24]. У дорослих хворих з анемією на фоні хронічної ниркової недостатності цей препарат (510 мг, двічі) відновлював гемоглобін ефективніше не тільки у порівнянні з плацебо, а й порівняно з введенням перораль-

ного заліза в середній терапевтичній дозі [25].

У клінічних випробуваннях Фази III було підтверджено, що у хворих на гемодіалізі ферумокситол забезпечує краще відновлення рівня гемоглобіну порівняно з пероральними препаратами заліза за співставної переносимості [26]. Аналогічні результати були також одержані в спостереженнях за хворими з хронічною нирковою недостатністю без гемодіалізу [27]. У таких пацієнтів препарат ефективно коригував загальний гемоглобін, насичення трансферину, феритин та вміст гемоглобіну в ретикулоцитах як у присутності, так і за відсутності стимуляторів еритропоезу.

Хоча клінічні випробування довели позитивні якості ферумокситолу, мета подальших досліджень полягала в тому, щоб простежити наслідки застосування препарату за реальних умов трьох діалітичних центрів США [28]. Більш, ніж 12-місячне, спостереження за результатами застосування понад 33000 доз препарату в 8666 хворих продемонструвало його ефективність не тільки в підвищенні, а й в підтриманні рівня гемоглобіну в потрібних межах, а також підтвердило довготривалу безпечність такого лікування.

Хоча дизайн клінічних випробувань ферумокситолу та його основне застосування підпорядковані ідеї лікування анемії, асоційованої з захворюванням нирок та гемодіалізом, з'являються відомості щодо терапевтичного застосування препарату за іншими показаннями, зокрема в педіатричних хворих з крововтратою внаслідок гастроінтестинальної патології [29].

Ферумокситол також відомий як контрастний агент для МРТ пухлин мозку, що довше залишається в кровоносному руслі, ніж гадоліній, і має пік посилення сигналу через 24-28 годин [30]. Тривалий час напівжиття в судинному руслі дає можливість за стандартної дози ферумокситолу одержувати посилення МРТ протягом днів та місяців [30,31]. Препарат має перспективи для використання при магнітно-резонансній ангіографії [32] і лімфографії [33]. Подібно до ферумокстрану-10 та SHU555 С, він може бути застосований для контрастування кісткового мозку. Введений внутрішньовенно в дозі 5 мг заліза / кг маси тіла здоровим добровольцям, цей засіб через 3 дні викликає значне збільшення сигналу червоного кісткового мозку на МРТ з поверненням до вихідних значень у межах 3-х місяців [34]. Посилений ферумокситолом МРТ-зображення у хворих, які отримують передопераційну терапію карциноми підшлункової залози, дають можливість точніше визначити окреслення первинної пухлини, що під час операції дозволяє видалити її в межах здорових тканин, покращуючи прогноз лікування [35]. Шляхом спостереження за 24 здоровими особами із введенням ферумокситолу і МРТ нирок встановлено, що існує значуща різниця в захопленні препарату корковим та мозковим шаром фізіологічно нормальних нирок, що корисне в діагностиці захворювань нирок та їх транспла-

нтації [36].

Характер покриття й розміри НЧ ферумокситолу забезпечують його накопичення в сильно васкуляризованій пухлині завдяки підвищеній проникності та ефекту утримання, що робить цей препарат придатним для магнітної рідинної гіпертермії та магнітно-індукованої гіпертермії злочасних новоутворень [37], однак, незважаючи на значну експериментальну базу, клінічні дослідження з такою метою поки що не проводились. Водночас описано застосування інших НЧ оксидів заліза, зокрема з аміносиліконовим покриттям, для гіпертермії раку простати та злочасної гліоми в невеликих груп хворих [38]. Схвалені до клінічного застосування й проходять клінічні випробування з метою термічної абляції раку простати НЧ оксиду заліза з комерційною назвою «Magnablate» [7].

Як бачимо, аналіз літературних джерел показує, що нині клінічне застосування є реальним для обмеженої кількості препаратів НЧ оксидів заліза, причому в плані терапії найбільший розвиток одержав ферумокситол. Значні зусилля спрямовуються на подальший розвиток наносистем, схвалених до клінічного застосування, й визначення нових показань до їх призначення. Питанням часу є доведення інших оригінальних преклінічних розробок НЧ оксидів заліза до етапу клінічних випробувань з орієнтацією на доставку кон'югованих з ними лікувальних агентів та абляцію пухлин.

### Література

1. European Science Foundation (ESF) Nanomedicine: An ESF-European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look Report. Strasbourg: ESF; 2005. [Electronic resource]. – Mode of access: [http://www.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/Nanomedicine.pdf](http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nanomedicine.pdf)
2. Sweeney A.E. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion / A.E. Sweeney // *Int. J. Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P.7319–7331.
3. Никифоров В.Н. Медицинские применения магнитных наночастиц / В.Н. Никифоров // *Известия Академии инженерных наук им. А.М.Прохорова*. – 2013. – №1. – С.23-34.
4. Svenson S. Clinical translation of nanomedicines / S. Svenson // *Curr. Opin. Solid. State Mater. Sci.* – 2012. – Vol. 16, №6. – P. 287–294.
5. Baetke S.C. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer / S.C. Baetke, T. Lammers, F. Kiessling // *Br. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 1054. – doi: 10.1259/bjr.20150207.
6. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto [et al.] // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 366-376.
7. Anselmo A.C. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems / A.C. Anselmo, S. Mitragotri // *J. Control. Release*. – 2014. – Vol.190. – P. 15–28.
8. Torchilin V.P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery / V.P. Torchilin // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2014. – Vol. 13, №11. – P.813–827.
9. Важничка О.М. Фармакологічні властивості наночастинок магнетиту / О.М. Важничка, Т.О. Дев'яткіна, Є.В. Мокляк // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2016. – Т.16, вип. 1 (53). – С. 291-295.
10. Magnetic Resonance – Technology Information Portal [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.mrtip.com/serv1.php?type=welcome>.
11. Wang Y.X. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application / Y.X. Wang // *Quant Imaging Med. Surg.* – 2011. – Vol.1, №1. – P. 35-40.
12. Rosner M.H. Ferumoxytol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // *Expert. Rev. Hematol.* – 2011. – Vol. 4, №4. – P. 399-406.
13. Kowalczyk M. Ferumoxytol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease / M. Kowalczyk,

- M. Banach, J. Rysz // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, №6. – P. 717-722.
14. Potthoff S.A. Safety aspects of parenteral iron supplementation therapies in patients with chronic kidney disease / S.A. Potthoff, H.G. Münch // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2013. – Vol. 138, №24. – P. 1312-1317.
  15. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – Vol. 155, Suppl. 1. – P. 18-24.
  16. Fütterer S. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) / S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 86. – P. 151-160.
  17. Ferumoxytol (Feraheme) Injection [Electronic resource]. – Mode of access: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022180lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022180lbl.pdf).
  18. Balakrishnan V.S. Physicochemical properties of ferumoxytol, a new intravenous iron preparation / V.S. Balakrishnan, M. Rao, A.T. Kausz [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39, №6. – P. 489-496.
  19. Landry R. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients / R. Landry, P.M. Jacobs, R. Davis [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2005. – Vol. 25, №4. – P. 400-410.
  20. Pai A.B. Plasma pharmacokinetics of two consecutive doses of ferumoxytol in healthy subjects / A.B. Pai, J.C. Nielsen, A. Kausz [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 88, №2. – P. 237-242.
  21. Auerbach M. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min / M. Auerbach, W. Strauss, S. Auerbach [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2013. – Vol. 88, №11. – P. 944-947.
  22. Macdougall I.C. Current and upcoming erythropoiesis-stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications / I.C. Macdougall, M. Ashenden // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 16, №2. – P. 117-130.
  23. Lu M. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease / M. Lu, M.H. Cohen, D. Rieves [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85, №5. – P. 315-319.
  24. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan-Raj, W. Strauss, D. Ford [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.
  25. McCormack P.L. Ferumoxytol: in iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease / P.L. McCormack // *Drugs.* – 2012. – Vol. 72, №15. – P. 2013-2022.
  26. Provenzano R. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients / R. Provenzano, B. Schiller, M. Rao [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, №2. – P. 386-393.
  27. Fishbane S. Factors affecting response and tolerability to ferumoxytol in nondialysis chronic kidney disease patients / S. Fishbane, W.K. Bolton, W.C. Winkelmayr [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 78, №3. – P. 181-188.
  28. Schiller B. Safety and effectiveness of ferumoxytol in hemodialysis patients at 3 dialysis chains in the United States over a 12-month period / B. Schiller, P. Bhat, A. Sharma // *Clin. Ther.* – 2014. – Vol. 36, №1. – P. 70-83.
  29. Hassan N. Ferumoxytol infusion in pediatric patients with gastrointestinal disorders: first case series / N. Hassan, J. Cahill, S. Rajasekaran [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45, №12. – e63.
  30. McCullough B.J. Ferumoxytol in clinical practice: implications for MRI / B.J. McCullough, O. Kolokythas, J.H. Maki [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 1476-1479.
  31. Storey P. MRI assessment of hepatic iron clearance rates after USPIO administration in healthy adults / P. Storey, R.P. Lim, H. Chandarana [et al.] // *Invest. Radiol.* – 2012. – Vol. 47, №12. – P. 717-724.
  32. Hope M.D. Vascular Imaging With Ferumoxytol as a Contrast Agent / M.D. Hope, T.A. Hope, C. Zhu [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 205, №3. – P. 366-373.
  33. Debats O.A. Intranodal signal suppression in pelvic MR lymphography of prostate cancer patients: a quantitative comparison of ferumoxtran-10 and ferumoxytol / O.A. Debats, A. S. Fortuin, J.M. Hanneke [et al.] // *Peer J.* – 2016. – Vol. 4. – e2471.
  34. Storey P. Bone marrow uptake of ferumoxytol: a preliminary study in healthy human subjects / P. Storey, A.A. Arbini // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2014. – Vol. 39, № 6. – P. 1401-1410.
  35. Hedgire S.S. Enhanced primary tumor delineation in pancreatic adenocarcinoma using ultrasmall super paramagnetic iron oxide nanoparticle-ferumoxytol: an initial experience with histopathologic correlation / S.S. Hedgire, M. Mino-Kenudson, A. Elmi [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1891-1896.
  36. Hedgire S.S. Evaluation of renal quantitative T2\* changes on MRI following administration of ferumoxytol as a T2\* contrast agent / S.S. Hedgire, S. McDermott, G.R. Wojtkiewicz [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 9. – P. 2101-2107.
  37. Bullivant J.P. Materials characterization of Feraheme / ferumoxytol and preliminary evaluation of its potential for magnetic fluid hyperthermia / J.P. Bullivant, S. Zhao, J. Willenberg [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, №9. – P. 17501-17510.
  38. Luo S. Clinical trials of magnetic induction hyperthermia for treatment of tumours / S. Luo, L.F. Wang, W.J. Ding [et al.] // *OA Cancer.* – 2014. – Vol. 2, №1 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.oapublishinglondon.com/article/1145#Abstract>

## Реферати

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА

Важничая Е.М., Девяткина Т.А., Девяткина Н.Н.

Ключевые слова: наночастицы оксидов железа, ферумокситол, анемия, магнитно-резонансная томография, гипертермия опухолей.

Путем анализа литературных источников показано, что препараты на основе наночастиц (НЧ) оксидов железа разрешены для лечения анемии и визуализации структур организма при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в США и других странах мира. Одним из самых удачных средств этой группы является ферумокситол. Его концепция, в отличие от большинства препаратов НЧ оксидов железа, направлена на лечение больных с железодефицитной анемией на фоне хронической почечной недостаточности и гемодиализа, причем такая терапия имеет существенные преимущества перед использованием традиционных препаратов железа для энтерального и парентерального введения. Кроме этого, ферумокситол применяют при МРТ головного мозга, кровеносных и лимфатических сосудов, поджелудочной железы, костного мозга. Он также имеет все необходимые качества для магнитно-термической абляции опухолей. В целом, усилия разработчиков сейчас нацелены на определение дополнительных показаний к назначению препаратов НЧ оксидов железа и их клинические испытания для гипертермии опухолей.

## Summary

### CLINICAL APPLICATION OF IRON OXIDE NANOPARTICLES

Vazhnicha Ye.M., Devyatkina T.A., Devyatkina N.N.

Key words: iron oxide nanoparticles, ferumoxytol, anaemia, magnetic resonance imaging, tumour hyperthermia.

The analysis of related literature has shown that preparations based on iron oxide nanoparticles are allowed to be used in the therapy of anaemia and in visualization of body structures in magnetic resonance imaging (MRI) in the US and other countries. One of the most successful agents of this group is ferumoxytol. Its concept, unlike most iron oxide preparations, is aimed at treating patients with iron deficiency anaemia and comorbid chronic renal failure and haemodialysis, and this therapy has significant advantages over the

use of traditional iron preparations designed for enteral and parenteral administration. In addition, ferumoxytol is used for MRI of the brain, blood and lymph vessels, pancreas, and bone marrow. It also possesses all the necessary qualities for magnetic-thermal ablation of tumours. In general, the efforts of developers are now aimed at determining additional indications for the prescription of preparations of iron oxide nanoparticles and their clinical trials for the hyperthermia of tumours.

УДК 616.831-005-084

**Дельва М.Ю.**

## **СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*На теперішній час у всьому світі профілактичний напрямок визнаний пріоритетним у менеджменті цереброваскулярної патології. Превентивні заходи залишаються найважливішим компонентом в менеджменті як інсультів, так і транзиторних ішемічних атак. Єдиною стратегією, що дозволяє зменшити захворюваність на гострі порушення мозкового кровообігу, а також показники тимчасової та стійкої інвалідизації і показники смертності є активна, ефективна первинна та вторинна профілактика цереброваскулярної патології серед населення. На сучасному етапі розвитку ангіоневрології були розроблені та активно впроваджуються в рутинну клінічну практику принципи ефективної профілактики гострих порушень мозкового кровообігу, серед яких провідне значення мають саме методи немедикаментозної профілактики (а саме модифікація способу життя та корекція поведінкових стереотипів людини). Немедикаментозні превентивні заходи є загальнодоступними та не мають побічних ефектів, однак, разом з тим, вони досить часто недооцінюються та перебувають в тіні фармакологічних втручань. Тому сімейним лікарям, поряд з принципами фармакологічної профілактики, необхідно знати і основні поведінкові чинники ризику гострих порушень мозкового кровообігу, з метою просвітницької роботи серед населення.*

Ключові слова: інсульт, транзиторна ішемічна атака, немедикаментозна профілактика.

*Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (Державний реєстраційний номер 0116U004190).*

Згідно статистики Міністерства охорони здоров'я України, за останні 10 років розповсюдженість судинних захворювань головного мозку виросла в 2 рази, і щорічно в Україні відбувається від 100 до 120 тисяч нових інсультів [1,2]. В Україні понад 30% хворих на інсульт – це люди працездатного віку, близько 50% хворих після інсульту помирають протягом першого року, а третина з тих, хто вижив стають залежними інвалідами [2].

До теперішнього часу, окрім тромболітичної терапії (проведення якої в переважній більшості випадків, внаслідок різноманітних причин є неможливим), не існує доведеного ефективного патогенетичного лікування гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Тому, превентивні заходи залишаються найважливішим компонентом в менеджменті як інсультів, так і транзиторних ішемічних атак (ТІА). Єдиною стратегією, що дозволяє зменшити захворюваність на ГПМК, а також показники тимчасової та стійкої інвалідизації і показники смертності є активна, ефективна первинна та вторинна профілактика цереброваскулярної патології серед населення. На сучасному етапі розвитку ангіоневрології були розроблені та активно впроваджуються в рутинну клінічну практику принципи ефективної профілактики ГПМК, серед яких провідне значення мають саме методи немедикаментозної профі-

лактики (а саме модифікація способу життя та корекція поведінкових стереотипів людини). Немедикаментозні превентивні заходи є загальнодоступними та не мають побічних ефектів, однак, разом з тим, вони досить часто недооцінюються та перебувають в тіні фармакологічних втручань. Тому сімейним лікарям, поряд з принципами фармакологічної профілактики, необхідно знати і основні поведінкові чинники ризику ГПМК, з метою просвітницької роботи серед населення.

Загалом, основною метою профілактики ГПМК є ефективний контроль тих факторів ризику інсульту, які можуть бути модифікованими. Дослідження INTERSTROKE виявило, що 80% усіх ГПМК асоціюються з 5 основними факторами ризику, що піддаються модифікації: 1) артеріальна гіпертензія (АГ); 2) тютюнопаління; 3) абдомінальне ожиріння; 4) порушення харчування; 5) недостатня фізична активність. А наступні 5 факторів ризику ГПМК (цукровий діабет (ЦД), надмірне вживання алкоголю, стреси, кардіальна патологія, гіперхолестеринемія), разом з вищенаведеними, є причиною біля 90% інсультів [3]. Таким чином, ці 10 чинників складають основний етіологічний базис розвитку інсульту і ТІА, вони є взаємопов'язаними, мають багато спільних етіопатогенетичних механізмів, взаємообтяжують перебіг один одного та піддаються ефек-