

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1615>
УДК 615.45; 615.014; 616-006



Обзорная статья / Review article

Гефитиниб: комбинированная терапия и комплексные системы доставки (обзор)

Л. Л. Николаева^{1, 2}✉, Е. В. Санарова¹, А. В. Ланцова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России), 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Николаева Людмила Леонидовна. E-mail: alima91@yandex.ru

ORCID: Л. Л. Николаева – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; Е. В. Санарова – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>; А. В. Ланцова – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>.

Статья поступила: 17.10.2023

Статья принята в печать: 11.01.2024

Статья опубликована: 12.01.2024

Резюме

Введение. Поиск новых методов терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является актуальной задачей современной науки. Гефитиниб – таргетный препарат, широко применяемый при терапии НМРЛ у пациентов с мутацией в домене тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста. Однако применение гефитиниба и других препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы ограничено быстроразвивающейся резистентностью, поэтому исследования, направленные на поиск путей преодоления лекарственной устойчивости, представляют огромный интерес.

Текст. Обзор посвящен применению гефитиниба в современных разработках: введению в различные системы направленной доставки (липосомы, мицеллы, микросферы и др.), изучению его в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, а также в комбинации с фото- или термочувствительными соединениями в составе различных микро- и наноструктурированных комплексов.

Заключение. В результате проведенного анализа литературных данных показано, что, несмотря на то, что гефитиниб является препаратом первого поколения, зарубежные и российские исследователи считают его достаточно перспективным для дальнейшего применения при терапии НМРЛ. При этом разработки ведутся как в области расширения комбинированной терапии, так и в области создания комплексных структур направленного действия, в которые, кроме гефитиниба, введены фотосенсибилизаторы или другие соединения, обладающие фото- или термочувствительными эффектами.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназы, преодоление резистентности, носители, фотодинамическая терапия

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л. Л. Николаева и Е. В. Санарова – проведение патентно-информационного и литературного поиска, анализ и обработка полученных баз данных, написание статьи. А. В. Ланцова – внесение значимых исправлений в содержание работы, поиск и обработка зарубежных научных исследований, окончательное утверждение публикуемой рукописи.

Финансирование. Грант РНФ 23-75-01026 «Разработка адресных комбинированных структур на основе фосфолипидных наносистем для терапии рака легкого».

Для цитирования: Николаева Л. Л., Санарова Е. В., Ланцова А. В. Гефитиниб: комбинированная терапия и комплексные системы доставки. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):26–33. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1615>

Gefitinib: Combination Therapy and Complex Delivery Systems (Review)

Lyudmila L. Nikolaeva^{1, 2}✉, Ekaterina V. Sanarova¹, Anna V. Lantsova¹

¹ Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N. N. Blokhin NMRCO), 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

² I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Lyudmila L. Nikolaeva. E-mail: alima91@yandex.ru

ORCID: Lyudmila L. Nikolaeva – <https://orcid.org/0000-0001-8003-8241>; Ekaterina V. Sanarova – <https://orcid.org/0000-0002-5592-5137>; Anna V. Lantsova – <https://orcid.org/0000-0002-0650-2023>.

Received: 17.10.2023

Revised: 11.01.2024

Published: 12.01.2024

Abstract

Introduction. The search for new methods of therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) is an urgent task of modern science. Gefitinib is a targeted drug widely used in the treatment of NSCLC in patients with a mutation in the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain. However, using of gefitinib and other drugs from the group of tyrosine kinase inhibitors is to limited by rapidly developing resistance, for this reason finding of a ways overcome drug resistance is actual part of research interests.

Text. The review is devoted to the use of gefitinib in modern developments: introduction to various targeted delivery systems (liposomes, micelles, microspheres, etc.), studying it in combination with other chemotherapeutic agents, as well as in combination with photo- or thermosensitive compounds in various micro- and nanostructured complexes.

© Николаева Л. Л., Санарова Е. В., Ланцова А. В., 2024

© Nikolaeva L. L., Sanarova E. V., Lantsova A. V., 2024

Conclusion. As a result of the analysis of literature data, it was shown that, despite the fact that gefitinib is a first-generation drug, foreign and Russian researchers consider it quite promising for further use in the treatment of NSCLC. At the same time, developments are being carried out both in the field of expanding combination therapy and in the field of creating complex structures of targeted action, into which, in addition to gefitinib, photosensitizers or other compounds with photo- or thermosensitive effects are introduced.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, overcoming resistance, carriers, photodynamic therapy

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Lyudmila L. Nikolaeva, Ekaterina V. Sanarova – conducting patent information and literary searches, analysis and processing of the obtained databases, writing an article. Anna V. Lantsova – making significant corrections to the content of the work, searching and processing scientific research, editing, final approval of the published manuscript.

Funding. This study was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-75-01026 «Development of targeted combined structures based on phospholipid nanosystems for lung cancer therapy».

For citation: Nikolaeva L. L., Sanarova E. V., Lantsova A. V. Gefitinib: combination therapy and complex delivery systems. *Drug development & registration*. 2024;13(1):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1615>

ВВЕДЕНИЕ

Еще несколько десятилетий назад комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины и другого химиотерапевтического агента, такого как пеметрексед, гемцитабин, винорелбин и таксан, была единственным вариантом лечения распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1]. Однако ее эффективность ограничена, а медиана выживаемости больных составляет менее года. Развитие молекулярной генетики и выявление мишеней в опухолевой ткани принципиально изменило подход к разработке новых препаратов и терапии.

В 2004 г. впервые были идентифицированы специфические активирующие мутации в домене тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и было показано, что они коррелируют с благоприятной клинической реакцией у пациентов с распространенным НМРЛ. Пациенты с НМРЛ, несущие сенсбилизирующие мутации EGFR, продемонстрировали значительно более длительную выживаемость без прогрессирования при терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) по сравнению с пациентами, получающими обычную химиотерапию [2]. В настоящее время молекулярная таргетная терапия с использованием ИТК признана многообещающей стратегией лечения НМРЛ. Сейчас на российском фармацевтическом рынке представлены пять препаратов данной группы: гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб и дакомитиниб.

Гефитиниб – противоопухолевое соединение, обратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR, экспрессия которых наблюдается в ряде солидных опухолей, ингибирует рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток [3].

Субстанция гефитиниба растворима в диметилформамиде, мало растворима в этаноле и метаноле, практически нерастворима в воде, в связи с чем препарат выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих 250 мг действующего вещества. В качестве вспомогательных веществ в таблетки введены: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, в качестве пленочной оболочки использовали покрытие IC-S-2269, содержащее в основном гипромеллозу (60 %) и полиэтиленгликоль (12 %).

Применяются таблетки гефитиниба перорально в дозе 250 мг/сут вне зависимости от приема пищи при лечении местнораспространенного или метастатического НМРЛ, рефрактерного к режимам химиотерапии, содержащим дуплеты платины и доцетаксел. Многочисленные исследования показывают, что гефитиниб статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ [4, 5]. Применение гефитиниба ограничено различными побочными действиями, низкой биодоступностью (59 %), а также быстроразвивающейся резистентностью.

Так, несмотря на наличие у пациентов с НМРЛ EGFR-мутаций, примерно 30 % из них не реагируют на лечение или через 9,7–13 мес. после начала терапии у них отмечается прогрессирование заболевания (рецидив) из-за первичной и приобретенной резистентности [6]. Для преодоления резистентности к ИТК, помимо разработки новых препаратов данной группы, перспективными стратегиями являются включение препаратов ИТК в направленный носитель и

использование комбинированной терапии. Эти подходы направлены на то, чтобы преодолеть лекарственную устойчивость с помощью так называемого обходного сигнального механизма, воздействуя на горизонтальные и/или вертикальные пути, а также на изменение механизма действия [7].

Гефитиниб в различных системах доставки

Уже несколько десятилетий ряд классических химиопрепаратов (доксорубицин, винкристин и др.), введенных в носитель, успешно применяются в клинике, продемонстрировав достоверное увеличение накопления субстанций в опухолевых тканях и уменьшение цитотоксических побочных эффектов [8]. Большой интерес ученых по всему миру к созданию наносистем с ИТК [9–12], описанный в самых различных публикациях, доказывает перспективность разработки систем направленной доставки с гефитинибом, в том числе в сочетании с другими химиотерапевтическими агентами.

Так, исследователи из Саудовской Аравии успешно разработали термочувствительные полимерные частицы с гефитинибом на основе хитозана и плюроника F127 с помощью сшивающего β -глицерофосфата. Применение этих носителей в опытах *in vitro* на клетках рака печени HepG2 показало увеличение противоопухолевой активности и изменение фармакокинетических параметров по сравнению со свободным гефитинибом (IC_{50} 17,783 и 10,0 мкг/мл соответственно) [9].

Индийские ученые получили нанокомпозиции с гефитинибом методом модифицированного эмульгирования и УЗ-воздействия с эффективностью включения около 90 %. Анализ цитотоксичности показал, что наночастицы, нагруженные гефитинибом, обладают пониженной цитотоксичностью по сравнению со свободным препаратом (IC_{50} $1,92 \pm 0,86$) в клетках рака легкого A549 и H1299 (IC_{50} $9,32 \pm 1,25$ и $8,54 \pm 1,08$ мкМ соответственно), что связано с замедленным высвобождением гефитиниба из нанокомпозиций [10].

В Parul University (Индия) изучали высвобождение гефитиниба из двух видов частиц (твердых липидных и наноструктурированных липидных) *in vivo*. В результате продемонстрировали, что введение препарата в носитель вызывает модификацию высвобождения – замедление до 24 ч [10, 11].

Гефитиниб, модифицированный графеновыми квантовыми точками с полиэтиленгликолем, успешно включали в микросферы на основе полимера молочной кислоты методом испарения растворителя и однократного эмульгирования. Быстрое высвобождение гефитиниба из частиц наблюдалось только в кислой среде (pH 4,5), а так как раковые клетки демонстрируют устойчивый рост только в кислой среде, эта форма является довольно перспективной для адресной доставки. При этом показатель IC_{50} на линии НМРЛ NCI-H522 составил 1,21 мкг/мл [12].

Одним из примеров комбинированной терапии является разработка гибридных наноструктурированных липидных носителей, нагруженных гефитинибом и симвастатином, так как статины усиливают цитотоксический эффект ИТК против резистентных рака молочной железы и НМРЛ [13, 14]. В опытах *in vitro* на линии рака молочной железы MCF-7 гибридная структура оказалась более активной по сравнению с монопрепаратами: IC_{50} гибридной структуры – 2,24, гефитиниба – 5,04 и симвастатина – 3,46 мкг/мл [13].

Преимущество комбинированной терапии продемонстрировано при сравнении гефитиниба с комбинацией гефитиниб + карбоплатин + пеметрексед, выживаемость пациентов с метастатическим НМРЛ без прогрессирования составила 11,9 и 20,9 мес. соответственно [15].

Иранские и канадские ученые успешно разработали композицию с MnO_2 , гефитинибом и бевацизумабом (рисунок 1). Часть наностержней MnO_2 на липидной оболочке обладала чувствительностью к pH и глутатиону (содержится в больших количествах в раковых клетках). Эффективность данной структуры была успешно подтверждена *in vitro* на клетках A549 и *in vivo* в/в, коэффициент апоптоза достигал 22,4 %, а ингибирование роста опухоли составило 78,54 % [16].

В Венгрии ученые создали нанокомпозиции на основе дипальмитоилфосфатидилхолина, холестерина, урсоловой кислоты (УК) и пегилированного фосфолипида. Композиции были получены с использованием структурных преимуществ УК: спонтанно присоединяясь к липидным группам, она вызывает искривление на внешней стороне бислоя везикулы, тем самым образуя везикулы нужного размера без экструзии. С помощью флуоресцентной иммуногистохимии было обнаружено, что везикулы, содержащие УК, накапливаются в опухоли через 3 ч у ксенотрансплантированных мышей, что позволяет предположить потенциальное использование этих везикул для пассивного нацеливания на опухоль. Нанокомпозиции на основе УК и различных ингибиторов киназ (кризотиниб, эрлотиниб, форетиниб, гефитиниб, рефаметиниб, траметиниб) были протестированы на семи линиях раковых клеток: толстой кишки (HCT116, SW480), легких (H358, HCC827) и эпителиальных (A431, A431-OATP1B1, A431-ABCG2). Композиция с гефитинибом на 4 линиях проявляла незначительный синергический эффект [17].

Наночастицы на основе золота с гефитинибом и красителем IR780 получили в Китае. Поверхностно-модифицированный слой нанооболочки золота оказывал фототермический эффект, вызывая термически инициируемое высвобождение препарата, а уникальное связывание циклической аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты с рецептором $\alpha\beta_3$ осуществляло целевой транспорт наночастиц к раковым клеткам. Благодаря сонодинамическим свойствам IR780 под действием УЗ происходило образование активных

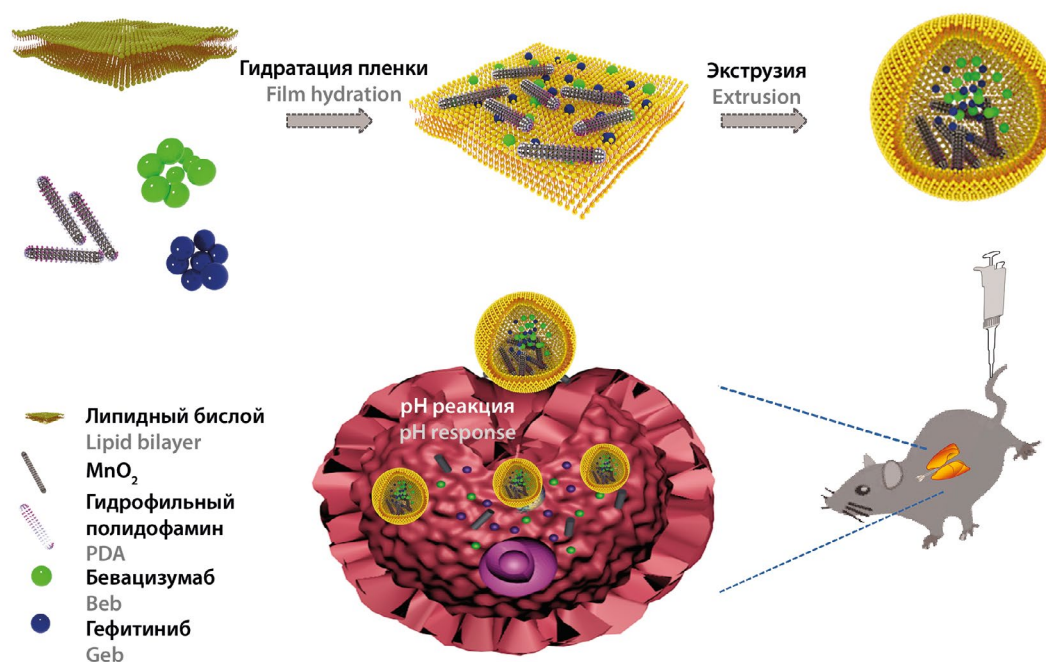


Рисунок 1. Комплексные липосомы с наностержнями MnO_2 , гефитинибом и бевацизумабом и их механизм действия [16]

Figure 1. Schematic diagram of nanocomposite preparation with MnO_2 , gefitinib and bevacuzimab and anti-tumor mechanism [16]

форм кислорода, при этом низкотемпературная фототермическая терапия не только способствовала высвобождению лекарственного вещества, но и еще больше усиливала цитотоксические эффекты [18].

В отечественной науке публикации и исследования в области лечения НМРЛ за последние 5 лет связаны в основном с применением гефитиниба в комплексе с ингибиторами тирозинкиназы рецептора MET [19, 20], эффективными против рака, резистентного к гефитинибу. Интегрированная химиотерапия с паклитакселом и карбоплатином перспективна в качестве способа преодоления развития резистентности опухоли к ИТК 1–2 поколения [21].

Комбинированное применение гефитиниба с фотодинамической терапией

Фотодинамическая терапия (ФДТ) зарекомендовала себя эффективным методом лечения злокачественных опухолей, в том числе внутригрудной локализации. По сравнению с традиционными методами лечения ФДТ обладает потенциалом двойной селективности за счет ограничения освещения определенной области и избирательного поглощения фотосенсибилизатора (ФС) опухолевыми клетками [22]. ФДТ у всех групп больных НМРЛ обладает рядом особенностей относительно других методов лечения. Она имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с дистанционной лучевой терапией, хирургией, эндобронхиальной брахитерапией и цитостатической химиотерапией. Процедура хорошо

переносится больными, и сейчас терапия чаще всего проводится в амбулаторных условиях [23].

Основными перспективами развития ФДТ может быть ее применение в комбинации с другими методами противораковой терапии. Проведен целый ряд исследований по созданию и изучению наночастиц с ФС, которые направлены на улучшение доставки ФС к опухоли при воздействии на нее облучением в ближней ИК-области. Показаны возможности использования наночастиц при комбинировании ФДТ с другими методами терапии опухолей, в частности с иммунотерапией, фототермической терапией и химиотерапией [24].

В научной среде уже представлено несколько успешных разработок по созданию комплексных систем, включающих в себя химиотерапевтический агент (в том числе из группы ИТК) и ФС, заключенные в микро- или наноноситель [25–28]. При этом высвобождение из носителя и активизация химиотерапевтического агента инициируется облучением зоны опухоли световым излучением, поглощаемым ФС. Кроме того, при облучении ФС высвобождает высокоактивный атомарный кислород, который провоцирует некроз и апоптоз органических тканей, то есть гибель опухолевых клеток происходит по нескольким механизмам.

В Японии на базе департамента нейрохирургии провели исследование по изучению влияния гефитиниба на действие ФС – аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в клеточных линиях опухолей мозга. Показано, что при совместном применении гефитиниб

ингибировал ABCG2-опосредованный отток протопорфина IX из клеток злокачественной опухоли головного мозга, повышая внутриклеточный уровень протопорфина IX, и тем самым усиливал эффект ФДТ [25].

Применение ФДТ при лечении НМРЛ описано в отечественных публикациях: так, эндобронхиальная ФДТ (с применением отечественных ФС хлоринового ряда), проводимая совместно с химиотерапией (двухкомпонентные платиносодержащие комбинации), не вызывала серьезных осложнений и позволяла достичь большей частоты ремиссий и улучшить выживаемость нерезектабельных больных центральным НМРЛ III–IV стадий и больных, перенесших R1-резекцию с положительным краем резекции бронха [26, 27].

Китайские ученые провели изучение комбинированного действия химиотерапевтического агента (гефитиниб) и ФС (гематопорфирин) в составе дендримера для химиофотодинамической терапии (ХФДТ) первичного рака легкого крыс с внешним лазерным световым облучением (рисунок 2). При этом быстрое высвобождение соединений из дендримера происходит при pH 5,4 и значительно замедляется при pH 7,4. Противоопухолевые эффекты комплексного препарата и монотерапии (применение ФДТ или гефитиниба) исследовали на клетках A549 и крысах с первичным раком легкого. Внешнее световое облучение было применено в связи с его боль-

шей безопасностью по сравнению с внутренним световым облучением, которое может привести к травмам после интубации лазерного оптического волокна в легкое. Значения IC_{50} дендример в клетках PC-9 (гефитиниб-чувствительные) и H1975 (гефитиниб-резистентные) составили 0,64 и 19,96 мкг/мл соответственно. Заметный синергитический эффект ХФДТ был подтвержден, хотя отдельные методы лечения также были эффективны, наблюдалось значительное снижение типичных маркеров рака легких (CD31, VEGF, NF- κ B p65 и Bcl-2). Кроме того, лечение ослабляло воспаление за счет подавления TNF- α [28].

Также в Китае был успешно синтезирован нанокомпозит, содержащий в своей структуре гефитиниб с фталоцианином Zn. Нанокомпозит ZnPc-UCNPs-PEG-G проявляет превосходную фотосенсибилизирующую способность, генерируя активные формы кислорода посредством эффективной передачи энергии от наночастицы к фталоцианину цинка. Кроме того, композит обладает специфическим сродством к раковым клеткам HerG2 и высокой противоопухолевой активностью, жизнеспособность клеток составила 32 % при 640 мкг/мл [29].

I. Meerovich и его коллеги из Крейтонского университета разработали липидные наночастицы с паклитакселом и хлоридом алюминия 1,8,15,22-тетраakis(фенилтио)-29H,31H-фталоцианином. В опытах *in vitro* при малоинтенсивном (23 мВт/см²) ближнем инфракрасном (около 730 нм) освещении было

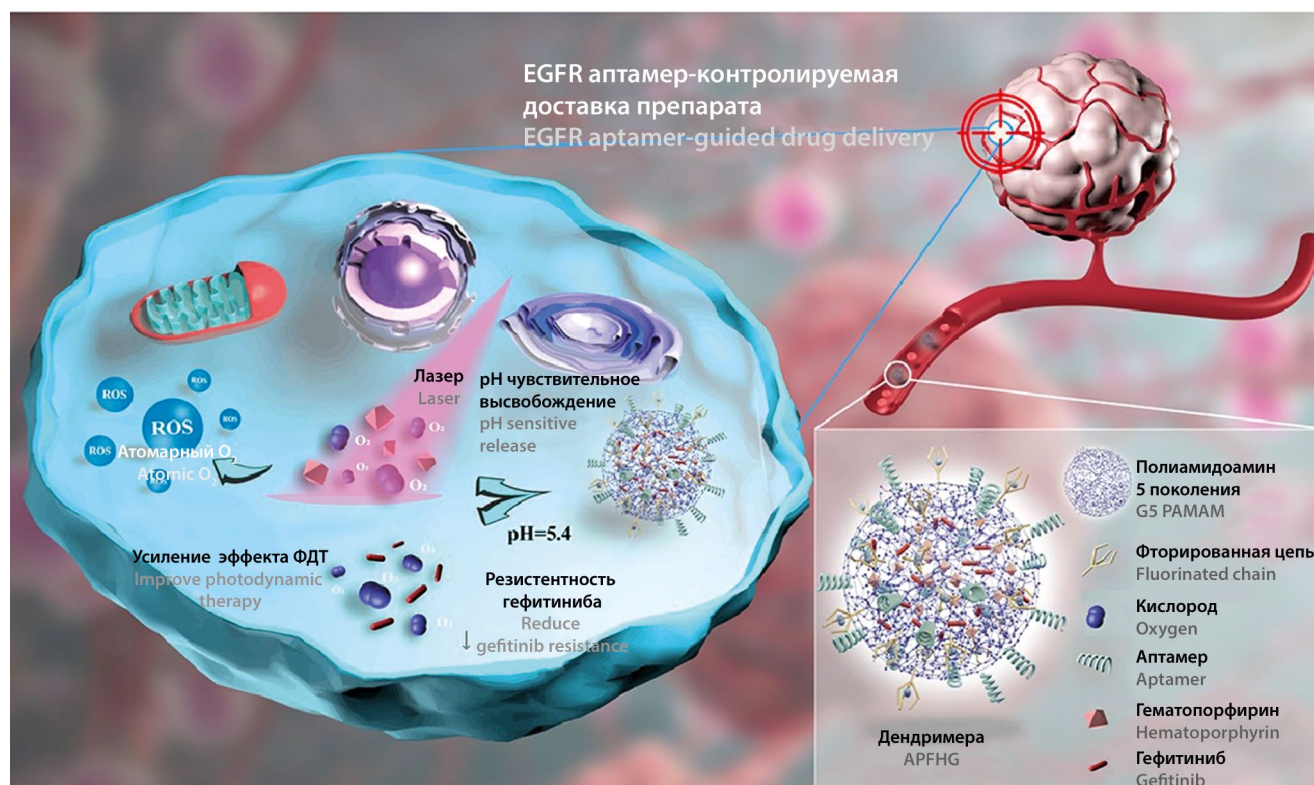


Рисунок 2. Механизм фотовысвобождения гематопорфина и гефитиниба из дендример [28]

Figure 2. Mechanism of photorelease of hematoporphyrin and gefitinib from dendrimer [28]

доказано преимущество комбинации по сравнению с монотерапией, при этом активность была выше в 11–37 раз при различных дозах [30]. Однако паклитаксел, несмотря на свою эффективность, существенно уступает таргетным препаратам, поэтому исследование по разработке комбинированного препарата гефитиниба или другого таргетного агента является более перспективным.

В Университете Лобачевского уже несколько лет проводят исследования по получению комбинированных агентов для ФДТ и таргетной терапии, представляющих собой конъюгаты цинкового комплекса хлорина еб с производным мальтозы (ZnChI) и присоединенным кабозантинибом или вандетанибом (ZnChI-Cbz и ZnChI-Vd). Соединения обладают интенсивным поглощением, в экспериментах *in vivo* с помощью измерений флуоресценции было установлено, что конъюгаты преимущественно накапливаются в опухолевой ткани. В опытах *in vitro* ZnChI-Cbz проявляет темновую и фотоиндуцированную цитотоксичность, наблюдалось его повышенное накопление в клетках A431 с высоким уровнем экспрессии EGFR по сравнению с клетками CHO и HeLa с низкой экспрессией EGFR [31]. ZnChI-Vd демонстрировал низкие уровни темновой цитотоксичности и выраженную фотоиндуцированную цитотоксичность при субмикромольных концентрациях *in vitro* с соотношением IC_{50} (темновая) / IC_{50} (световая) ~368 и квантовым выходом синглетного кислорода около 20 %. У голых мышей Balb/c ZnChI-Vd преимущественно накапливается в опухолевой ткани. Облучение голых мышей с ксенотрансплантатными опухолями A431 после внутривенного введения приготовленного конъюгата относительно низкой дозой света (50 Дж/см²) дало отличный терапевтический эффект с глубокой регрессией опухоли и низкой системной токсичностью [32].

Перспективные исследования в области разработки комплексных систем на основе гефитиниба и ФС из группы алюминия фталоцианина начаты на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Отобранные для дальнейшего исследования композиции представлены в виде мицеллярной и липосомальной формы и предназначены для парентерального введения [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гефитиниб – пероральный противоопухолевый низкомолекулярный ингибитор EGFR первого поколения, разрешенный для терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ. Несмотря на таргетное действие, его применение ограничено низкой биодоступностью и быстрым рецидивом заболевания после терапии. Стремительное появление резистентности после применения как классических химиопрепаратов, так и селективных таргетных соединений диктует необходимость поиска новых пу-

тей преодоления лекарственной устойчивости. Наиболее перспективной стратегией для решения данной проблемы является создание обходного сигнального механизма действия. Современные исследования, проводимые в этой области, имеют три направления. Первое – введение вещества в направленный носитель с изменением селективности, механизма действия и фармакокинетических параметров. Второе – применение комбинированной терапии, включающей использование нескольких химиотерапевтических агентов или применение химиопрепарата в сочетании с другой терапией, например ФДТ. И третье – создание комплексных направленных структур, содержащих химиотерапевтический агент и ФС или другое соединение, обладающее фото- или термочувствительным действием, которые активируются после светового воздействия. Третье направление более интересное, так как сочетает в себе первые два, а примеры, представленные в литературном обзоре по данной тематике, указывают на то, что применение комплексных структур эффективно и, кроме ожидаемых механизмов действия, дополнительно активирует другие пути гибели опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федяев Д. В., Зырянов С. К. Клинико-экономический анализ применения афатиниба и гефитиниба при лечении рака легкого. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;1(31):68–84.
2. Ряженев В. В., Горохова С. Г. Клинико-экономическая оценка разных стратегий лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого и наличием мутаций в гене EGFR. *Современная онкология*. 2016;18(3):84–89.
3. Санарова Е. В., Ланцова А. В., Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Литвиненко Я. Е., Соловьева Н. Л. Создание модели комплексной наносистемы доставки, содержащей ингибитор тирозинкиназы и фотосенсибилизатор. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(7):43–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-7-43-465.
4. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y., Negoro S., Okamoto I., Tsurutani J., Seto T., Satouchi M., Tada H., Hirashima T., Asami K., Takami N., Takada M., Yoshioka H., Shibata K., Kudoh S., Shimmizu E., Saito H., Toyooka S., Nakagawa K., Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121–128. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
5. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*. 2010;243(25):2380–2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
6. Кузьмина В. А., Лактионов К. К., Реутова Е. В., Ардзинба М. С., Денисова Е. С. Клинический случай длительного контроля над заболеванием у пациентки с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2022;16(22):154–159. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-22-154-159.
7. Tong C. W. S., Wu W. K. K., Loong H. H. F., Cho W. C. S., Kenneth K. W. To K. K. W. Drug combination approach to overcome resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Cancer Letters*. 2017;405:100–110. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.07.023.

8. Бурдаев Н. И., Николаева Л. Л., Косенко В. В., Шпрах З. С., Бу-
нятян Н. Д. Липосомы как носители лекарственных средств:
классификация, методы получения и применение. Веду-
мости Научного центра экспертизы средств медицин-
ского применения. *Регуляторные исследования и Экспер-
тиза лекарственных средств*. 2023;13(2-1):316–332. DOI:
10.30895/1991-2919-2023-508.
9. Abdellatif A. A. H., Al-Subaiyel A., Mohammed A. M. Thermosen-
sitive polymers-based injectable hydrogels: a quantitative valida-
tions design utilized for controlled delivery of gefitinib anticancer
drug. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.
2023;27(6):2646–2658. DOI: 10.26355/eurrev_202303_31802.
10. Rohilla S., Awasthi R., Mehta M., Chellappan D. K., Gupta G., Gula-
ti M., Singh S. K., Anand K., Oliver B. G., Dua K., Dureja H. Prepara-
tion and Evaluation of Gefitinib Containing Nanoliposomal For-
mulation for Lung Cancer Therapy. *BioNanoSci*. 2022;12:241–255.
DOI: 10.1007/s12668-022-00938-6.
11. Shah A., Patel A., Dharamsi A. Optimization of Solid Lipid Nano-
particles and Nanostructured Lipidic Carriers as Pro-
mising Delivery for Gefitinib: Characterization and In-vitro
Evaluation. *Current Drug Therapy*. 2021;16(2):170–183. DOI:
10.2174/1574885516666210125111945.
12. Gautam A., Pal K. Gefitinib conjugated PEG passivated graphe-
ne quantum dots incorporated PLA microspheres for target-
ed anticancer drug delivery. *Heliyon*. 2022;8(12):e12512. DOI:
10.1016/j.heliyon.2022.e12512.
13. Sherif A. Y., Harisa G. I., Shahba A. A., Nasr F. A., Taha E. I. As-
sembly of nanostructured lipid carriers loaded gefitinib and sim-
vastatin as hybrid therapy for metastatic breast cancer: Code-
livery and repurposing approach. *Drug Development Research*.
2023;84(7):1453–1467. DOI: 10.1002/ddr.22097.
14. Han J. Y., Lee S. H., Yoo N. J., Hyung L. S., Moon Y. J., Yun T., Kim H. T.,
Lee J. S. A randomized phase II study of gefitinib plus simvas-
tatin versus gefitinib alone in previously treated patients with
advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*.
2011;17(6):1553–1560. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2525.
15. Tillyashaikhov M. N., Yusupbekov A. A., Kamishov S., Crowley G.
Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for
non-smallcell lung Cancer with mutated Epidermal growth factor
receptor. *Clinical and experimental oncology*. 2020;(1):5–15.
16. Zhang J., Xu L., Hu H., Chen E. The combination of MnO₂@Li-
po-coated gefitinib and bevacizumab inhibits the development
of non-small cell lung cancer. *Drug Delivery*. 2022;29(1):466–477.
DOI: 10.1080/10717544.2022.2032872.
17. Lőrincz A., Mihály J., Wacha A., Németh Cs., Besztercei B., Gyu-
lavári P., Varga Z., Peták I., Bóta A. Combination of multifunc-
tional ursolic acid with kinase inhibitors for anti-cancer drug car-
rier vesicles. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;131:112481.
DOI: 10.1016/j.msec.2021.112481.
18. Lv W., Wu H., Zhang Y., Li H., Shu H., Su C., Zhu Y., Wang T., Nie F.
cRGD-targeted gold-based nanoparticles overcome EGFR-TKI
resistance of NSCLC via low-temperature photothermal therapy
combined with sonodynamic therapy. *Biomaterials Science*.
2023;11(5):1677–1691. DOI: 10.1039/D2BM01825J.
19. Тидт Р., Шатене-ривуде К., Ито М., Пэн Б., Гун И., Акимов М. Ком-
бинированные продукты, содержащие ингибиторы тирозин-
киназ, и их применение. Патент РФ RU 2660354. 05.07.2018.
20. Хао Х., Хуан С., Там Э., Касибхатла С. Сочетанная терапия. Па-
тент РФ RU 2695230. 22.07.2019.
21. Лактионов К. К., Юдин Д. И., Маевская Ю. Н., Владимиро-
ва Л. Ю., Маринов Д. Т., Ардзинба М. С., Абдулаев А. Г., Попо-
ва И. Л. Эффективность интегрированной химиотерапии с
ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов
с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мута-
цией гена EGFR. *Вопросы онкологии*. 2021;67(2):246–253. DOI:
10.37469/0507-3758-2021-67-2-246-253.
22. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for pho-
todynamic therapy and other cancer therapeutics. *Theranostics*.
2013;3(5):317–330. DOI: 10.7150/thno.5284.
23. Рагулин Ю. А., Галкин В. Н. Фотодинамическая терапия
при раке легкого: основные показания к применению. *Су-
бирский онкологический журнал*. 2016;15(4):79–87. DOI:
10.21294/1814-4861-2016-15-4-79-87.
24. Kostryukova L. V., Plyutinskaya A. D., Pankratov A. A., Korot-
kevich E. I., Prozorovskiy V. N., Tikhonova E. G., Torkhovskaya T. I.,
Teryoshkina Yu. A. Chlorine e6 in Phospholipid Nanoparticles
with Specific Targeting and Penetrating Peptides as Prospective
Composition for Photodynamic Therapy of Malignant Neoplasms.
Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.
2020;14:174–179. DOI: 10.1134/S1990750820020080.
25. Sun W., Kajimoto Y., Inoue H., Miyatake S.-I., Ishikawa T., Kuroi-
wa T. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy
using 5-aminolevulinic acid in malignant brain tumor cells. *Pho-
todiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013;10(1):42–50. DOI:
10.1016/j.pdpdt.2012.06.003.
26. Акопов А., Русанов А., Уртенкова М., Казаков Н., Черем-
ных А., Чистяков И., Герасин А., Романихин А. Эффек-
тивность эндобронхиальной фотодинамической тера-
пии в сочетании с химиотерапией при немелкоклеточном
раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2017;63(6):882–885. DOI:
10.37469/0507-3758-2017-63-6-882-885.
27. Акопов А. Л., Русанов А. А., Казаков Н. В., Папаян Г. В., Чистяков И. В.
Фотодинамическая терапия при R1 нерадикальных резекциях
по поводу рака легкого. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*.
2019;178(1):21–24. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-21-24.
28. Zhu F., Xu L., Li X., Li Z., Wang J., Chen H., Li X., Gao Yu. Co-de-
livery of gefitinib and hematoporphyrin by aptamer-modi-
fied fluorinated dendrimer for hypoxia alleviation and enhan-
ced synergistic chemo-photodynamic therapy of NSCLC. *Euro-
pean Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;167:106004. DOI:
10.1016/j.ejps.2021.106004.
29. Jia X., Ye H.-N., Weng H., Huang N., Yu Y., Xue J.-P. Small molecu-
lar target-based multifunctional upconversion nanocomposites
for targeted and in-depth photodynamic and chemo-anticancer
therapy. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;104:109849.
DOI: 10.1016/j.msec.2019.109849.
30. Meerovich I., Nichols M. G., Dash A. Low-intensity light-in-
duced paclitaxel release from lipid-based nano-delivery sys-
tems. *Journal of Drug Targeting*. 2019;27(9):971–983. DOI:
10.1080/1061186X.2019.1571066.
31. Otvagin V. F., Nyuchev A. V., Kuzmina N. S., Grishin I. D., Gavryu-
shin A. E., Romanenko Y. V., Koifman O. I., Belykh D. V., Pesko-
va N. N., Shilyagina N. Y., Balalaeva I. V., Fedorov A. Y. Synthesis
and biological evaluation of new water-soluble photoactive chlo-
rin conjugate for targeted delivery. *European Journal of Medicinal
Chemistry*. 2018;144:740–750. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.062.
32. Otvagin V. F., Kuzmina N. S., Krylova L. V., Volovetsky A. B.,
Nyuchev A. V., Gavryushin A. E., Meshkov I. N., Gorbunova Y. G.,
Romanenko Y. V., Koifman O. I., Balalaeva I. V., Fedorov A. Y. Wa-
ter-Soluble Chlorin/Arylaminoquinazoline Conjugate for Photo-
dynamic and Targeted Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*.
2019;62(24):11182–11193. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01294.

REFERENCES

1. Fedayev D. V., Zyryanov S. K. Pharmacoeconomic Analysis of
Afatinib and Gefitinib for the Treatment of Lung Cancer. *Medical
Technologies. Assessment and Choice*. 2018;1(31): 68–84. (In Russ.)
2. Ryazhenov V. V., Gorokhova S. G. Clinico-economic evaluation
of different treatment strategies in patients with non-small cell
lung cancer and mutations in the EGFR gene. *Journal of Modern
Oncology*. 2016;18(3):84–89. (In Russ.)
3. Sanarova E. V., Lantsova A. V., Nikolaeva L. L., Oborotova N. A.,
Litvinenko Ya. E., Solovyova N. L. Creation of a model of complex
nanodelivery systems containing a tyrosine kinase inhibitor and a
photosensitizer. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2023;57(7):43–
46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-7-43-46.
4. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y., Negoro S., Okamoto I., Tsuru-
tani J., Seto T., Satouchi M., Tada H., Hirashima T., Asami K., Ka-
takami N., Takada M., Yoshioka H., Shibata K., Kudoh S., Shimi-
zu E., Saito H., Toyooka S., Nakagawa K., Fukuoka M. Gefitinib

- versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):121–1288. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
5. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isoobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*. 2010;24;362(25):2380–2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
 6. Kuzmina V.A., Laktionov K.K., Reutova E.V., Ardzinba M.A., Denisova E.S. Clinical case of long-term disease control in a patient with EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Medical Council*. 2022;(22):154–159. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-22-154-159.
 7. Tong C.W.S., Wu W.K.K., Loong H.H.F., Cho W.C.S., Kenneth K.W. To K.K.W. Drug combination approach to overcome resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Cancer Letters*. 2017;405:100–110. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.07.023.
 8. Burdaev N.I., Nikolaeva L.L., Kosenko V.V., Shprakh Z.S., Bunyatyana N.D. Liposomes as Drug Carriers: Classification, Preparation Methods, and Medicinal Use. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2–1):316–332. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2023-508.
 9. Abdellatif A.A.H., Al-Subaiyel A., Mohammed A.M. Thermosensitive polymers-based injectable hydrogels: a quantitative validation design utilized for controlled delivery of gefitinib anticancer drug. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023;27(6):2646–2658. DOI: 10.26355/eurrev_202303_31802.
 10. Rohilla S., Awasthi R., Mehta M., Chellappan D.K., Gupta G., Gultati M., Singh S.K., Anand K., Oliver B.G., Dua K., Dureja H. Preparation and Evaluation of Gefitinib Containing Nanoliposomal Formulation for Lung Cancer Therapy. *BioNanoSci*. 2022;12:241–255. DOI: 10.1007/s12668-022-00938-6.
 11. Shah A., Patel A., Dharamsi A. Optimization of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Promising Delivery for Gefitinib: Characterization and In vitro Evaluation. *Current Drug Therapy*. 2021;16(2):170–183. DOI: 10.2174/1574885516666210125111945.
 12. Gautam A., Pal K. Gefitinib conjugated PEG passivated graphene quantum dots incorporated PLA microspheres for targeted anticancer drug delivery. *Heliyon*. 2022;8(12):e12512. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12512.
 13. Sherif A.Y., Harisa G.I., Shahba A.A., Nasr F.A., Taha E.I. Assembly of nanostructured lipid carriers loaded gefitinib and simvastatin as hybrid therapy for metastatic breast cancer: Code-livery and repurposing approach. *Drug Development Research*. 2023;84(7):1453–1467. DOI: 10.1002/ddr.22097.
 14. Han J.Y., Lee S.H., Yoo N.J., Hyung L.S., Moon Y.J., Yun T., Kim H.T., Lee J.S. A randomized phase II study of gefitinib plus simvastatin versus gefitinib alone in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(6):1553–1560. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2525.
 15. Tillyashaikhov M.N., Yusupbekov A.A., Kamishov S., Crowley G. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-smallcell lung Cancer with mutated Epidermal growth factor receptor. *Clinical and experimental oncology*. 2020;(1):5–15.
 16. Zhang J., Xu L., Hu H., Chen E. The combination of MnO₂@Lipo-coated gefitinib and bevacizumab inhibits the development of non-small cell lung cancer. *Drug Delivery*. 2022;29(1):466–477. DOI: 10.1080/10717544.2022.2032872.
 17. Lőrincz A., Mihály J., Wacha A., Németh Cs., Besztercei B., Gyulavári P., Varga Z., Peták I., Bóta A. Combination of multifunctional ursolic acid with kinase inhibitors for anti-cancer drug carrier vesicles. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;131:112481. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112481.
 18. Lv W., Wu H., Zhang Y., Li H., Shu H., Su C., Zhu Y., Wang T., Nie F. cRGD-targeted gold-based nanoparticles overcome EGFR-TKI resistance of NSCLC via low-temperature photothermal therapy combined with sonodynamic therapy. *Biomaterials Science*. 2023;11(5):1677–1691. DOI: 10.1039/D2BM01825J.
 19. Tidt R., Shatene-Rivode K., Ito M., Pen B., Gun I., Akimov M. Combined products containing tyrosine kinase inhibitors and their use. Russian Federation patent RU 2660354. (In Russ.)
 20. Hao H., Huang X., Tam A., Kasibhatla S. Combined therapy. Russian Federation patent RU 2695230. (In Russ.)
 21. Laktionov K.K., Yudin D.I., Maevskaya Yu.N., Vladimirova L.Yu., Marinov D.T., Ardzinba M.S., Abdullaev A.G., Popova I.L. Efficiency integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and an activating EGFR gene mutation. *Problems in oncology*. 2021;67(2):246–253. (In Russ.) DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-2-246-253.
 22. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for photodynamic therapy and other cancer therapeutics. *Theranostics*. 2013;3(5):317–330. DOI: 10.7150/thno.5284.
 23. Ragulin Yu.A., Galkin V.N. Photodynamic therapy for lung cancer: major indications. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(4):79–87. (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-79-87.
 24. Kostryukova L.V., Plyutinskaya A.D., Pankratov A.A., Korotkevich E.I., Prozorovskiy V.N., Tikhonova E.G., Torkhovskaya T.I., Teryoshkina Yu.A. Chlorine e6 in Phospholipid Nanoparticles with Specific Targeting and Penetrating Peptides as Prospective Composition for Photodynamic Therapy of Malignant Neoplasms. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2020;14:174–179. DOI: 10.1134/S1990750820020080.
 25. Sun W., Kajimoto Y., Inoue H., Miyatake S.-I., Ishikawa T., Kuroiwa T. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in malignant brain tumor cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013;10(1):42–50. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.06.003.
 26. Akopov A.L., Rusanov A.A., Urtenova M.A., Cheremnykh A.O., Chistyakov I.V., Kazakov N.V., Gerasin A.V., Romanikhin A.I. Effectiveness of endobronchial photodynamic therapy in combination with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Problems in oncology*. 2017;63(6):882–885. (In Russ.) DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-882-885.
 27. Akopov A.L., Rusanov A.A., Kazakov N.V., Papaian G.V., Chistyakov I.V. Photodynamic therapy for R1 lung cancer resections. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(1):21–24. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-21-24.
 28. Zhu F., Xu L., Li X., Li Z., Wang J., Chen H., Li X., Gao Yu. Co-delivery of gefitinib and hematoporphyrin by aptamer-modified fluorinated dendrimer for hypoxia alleviation and enhanced synergistic chemo-photodynamic therapy of NSCLC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;167:106004. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.106004.
 29. Jia X., Ye H.-N., Weng H., Huang N., Yu Y., Xue J.-P. Small molecular target-based multifunctional upconversion nanocomposites for targeted and in-depth photodynamic and chemo-anticancer therapy. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;104:109849. DOI: 10.1016/j.msec.2019.109849.
 30. Meerovich I., Nichols M.G., Dash A. Low-intensity light-induced paclitaxel release from lipid-based nano-delivery systems. *Journal of Drug Targeting*. 2019;27(9):971–983. DOI: 10.1080/1061186X.2019.1571066.
 31. Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Kuzmina N.S., Grishin I.D., Gavryushin A.E., Romanenko Y.V., Koifman O.I., Belykh D.V., Peskova N.N., Shilyagina N.Y., Balalaeva I.V., Fedorov A.Y. Synthesis and biological evaluation of new water-soluble photoactive chlorin conjugate for targeted delivery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;144:740–750. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.062.
 32. Otvagin V.F., Kuzmina N.S., Krylova L.V., Volovetsky A.B., Nyuchev A.V., Gavryushin A.E., Meshkov I.N., Gorbunova Y.G., Romanenko Y.V., Koifman O.I., Balalaeva I.V., Fedorov A.Y. Water-Soluble Chlorin/Arylaminoquinazoline Conjugate for Photodynamic and Targeted Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;62(24):11182–11193. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01294.