

О.В. Дроботун*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТRENДЫ В ОНКООРТОПЕДИИ

Резюме. В обзоре рассмотрены перспективные экономичные и доступные для реализации направления в онкоортопедии. На этапе предоперационной диагностики и обследования больных предложено идентифицировать коморбидность и компонентный состав тела. Предоперационное персоналифицированное планирование и репетицию операции целесообразно проводить на твердотельных 3D-моделях костей. Эффективность перепрофилирования лекарственных средств показана на примере использования даларгина.

Ключевые слова: коморбидность, компонентный состав тела, саркопения, трёхмерное моделирование, перепрофилирование лекарственных средств, даларгин.

Актуальность. Классическая лечебная малоинвазивная концепция онкоортопедии (актуальная задача которой – сохранение кости, которая поражена опухолевым процессом) базируется на данных медицинской визуализации, эндопротезировании (преимущество эндопротезирования – одновременность резекции пораженной опухолью кости и раннее восстановление опороспособности и функции оперированной конечности), костно-заместительной пластике и имеет доступные и экономичные ресурсы повышения эффективности лечения [1–3, 5, 9]. Диагностика и лечение больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей требуют постоянного совершенствования имеющихся методов [24].

Цель статьи – определить возможные перспективные тренды в онкоортопедии.

Предоперационная диагностика и обследование больных. Компонентный состав тела. Планирование адекватных лечебных мероприятий целесообразно основывать на объективной оценке мышечного (саркопения), жирового и костного (остеопения, остеопороз) компонентов состава тела, которые интегрально отражают состояние метаболических и патологических процессов в организме и могут служить биомаркером развития/течения различных патологических состояний и эффективности лечения [12, 22].

Одним из последствий неблагоприятного воздействия злокачественной опухоли на организм больного является развитие истощения, раковой кахексии. Считается, что 50–80% онкологических больных в той или иной степени

страдают от проявлений раковой кахексии [15]. Существенной считается потеря более 10% массы тела от исходной, именно такая потеря может приводить к тяжелым функциональным нарушениям в организме больного [16]. Вызванное раковой опухолью истощение (наряду с болевым синдромом, синдромом рак-обусловленной слабости и другими состояниями) снижает качество жизни пациентов и может стать непосредственной причиной смерти, особенно в терминальной стадии заболевания.

Основу потери массы тела при онкологических заболеваниях определяет саркопения. Саркопения (одно из текущих определений) – это состояние, проявляющееся генерализованной прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы, мышечной силы и работоспособности, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [16]. Разработаны критерии диагностики у пожилых людей, учитывающие три важных показателя: массу, силу и функцию мышц. Для диагноза «саркопения» требуется сниженный первый показатель – масса мышцы – плюс зафиксированное нарушение силы или функции. Это основано на том, что сила мышцы зависит не только от мышечной массы, а соотношение между силой и массой не является линейным.

При помощи биоимпедансного анализатора обменных процессов и состава тела и рентгеновского компьютерного томографа (КТ) были обследованы 46 больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей в возрасте от 28 до 62 лет и 37 человек контрольной

группы в возрасте от 25 до 65 лет [20]. Выполнено определение массы общей воды организма, внутриклеточной воды и внеклеточной воды, массы скелетных мышц, безжировой массы, жировой массы, активной клеточной массы, скелетно-мышечного индекса (СМИ, по КТ изображению определяли отношение площади скелетной мускулатуры на уровне тела L_3 позвонка к квадрату роста пациента [20], табл. 1).

Таблица 1

Скелетно-мышечный индекс здоровых и больных

Пол	Количество наблюдений	СМИ, см ² /м ²
Контрольная группа (n = 37)		
Мужчины	20	56,7 ± 2,9
Женщины	17	45,4 ± 2,7
Больные (n = 46)		
Мужчины	24	49,1 ± 2,9
Женщины	22	36,9 ± 2,5

Саркопения при помощи биоимпедансометрии определена у 16 (34,8%) больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей нижних конечностей, таза и позвоночника, при помощи КТ – у 19 (41,3%) больных [20].

Информативность данных по компонентному составу тела у больных изучают в качестве предикторов послеоперационных осложнений, длительности реабилитации, рецидивов и выживаемости, а также биомаркеров старения организма [15, 21].

Коморбидность – это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. Синонимы термина: мультиморбидность, полиморбидность (дискуссия по различному толкованию семантики этих 2-х терминов продолжается и сейчас), мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, полипатология, двойной диагноз, плюрипатология [21].

Коморбидность в определённой степени влияет на всю «траекторию» опухолевого процесса, начиная от момента формирования предрасположенности к нему вплоть до установления диагноза, назначения лечения и дальнейшего мониторинга [24].

Так, например, рак легких является частью системного воспалительного синдрома и ассоциируется с остеопорозом, прогрессирующим атеросклерозом и хронической болезнью почек [8].

Согласно диссертационному исследованию [11], у 31 больного со злокачественными опухолями костей (нижних конечностей – 54,8%, верхних конечностей – 38,7%, таза – 6,5%) наблюдались следующие сопутствующие заболевания: болезни желудочно-кишечного тракта – 25,8%, хронические болезни сердечно-сосудистой системы – 16,1%, травмы в анамнезе – 9,7%, аллергия – 9,7%, сахарный диабет – 6,4%, болезни мочевыводящей системы – 6,4%, перенесённый вирусный гепатит – 6,4%, хронические болезни лёгких – 6,4%.

Коморбидность сопровождается более высокими показателями смертности, инвалидности, побочными эффектами лечения, повышенным использованием ресурсов организма больного, более низким качеством жизни [16, 21].

В работе [21] обследовано 63 больных с опухолями костей в возрасте от 25 до 75 лет. Для оценки полиморбидности у больных использовали систему CIRS-G – проведение оценки состояния каждой из систем органов: «0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы; «1» – легкому отклонению от нормы или перенесённым в прошлом заболеваниям; «2» – болезням, нуждающимся в назначении медикаментозной терапии; «3» – заболеванию, ставшему причиной инвалидности; «4» – тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии (табл. 2).

Увеличение уровня полиморбидности ассоциируется с уменьшением рентгеновской плотности костной ткани и увеличением гетерогенности текстуры компьютерно-томографических изображений губчатой и компактной кости (закономерность достоверна, $p < 0,01$) в ряду: практически здоровые лица, больные с доброкачественными опухолями, больные со злокачественными опухолями, больные с метастатическими опухолями [14].

Предоперационное персонифицированное планирование и репетиция операции. Адекватное планирование онкоортопедической операции – одно из важнейших условий ее успешно-

Оценка полиморбидности больных по системе CIRS-G

Группа	Кол-во	Полиморбидность, баллы				
		0	1	2	3	4
Контрольная группа	37	15/40,5	22/59,5	–	–	–
Доброкачественные опухоли	16	6/37,5	6/37,5	4/25,0	–	–
Злокачественные опухоли	25	4/16,0	7/28,0	8/32,0	6/24,0	–
Метастатические опухоли	22	–	–	9/40,9	13/59,1	–

го проведения, отличных и хороших непосредственных и отдалённых функциональных результатов, качества жизни больного [13, 17–19]. Операции могут значительно различаться по объёму, продолжительности, сопутствующей кровопотере, что во многом зависит от локализации новообразования, его размеров, мануальных навыков и способности хирурга перестроить их без потери качества в соответствии с детально персонифицированной на диагностических изображениях анатомией.

Полноценное выполнение указанных условий связывают с освоением технологий 3D моделирования и 3D печати персонифицированных твёрдотельных моделей опухолей костей [17–19].

В работе [13] описан персонифицированный алгоритм, включающий виртуальное 3D предоперационное планирование на навигационном аппаратно-программном комплексе, интраоперационное сопровождение, выполнение костной резекции посредством аддитивного шаблона-направителя и инструмента для работы с ним, а также замещение пострезекционного дефекта аллогенной трансплантационной смесью, предварительно формованной в индивидуальном шаблоне, что оптимизирует хирургическое лечение пациентов с доброкачественными опухолями длинных трубчатых костей, рационализируя последовательность действий врача на этапах подготовки и проведения оперативного лечения. Такой алгоритм позволил улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с доброкачественными опухолями длинных трубчатых костей: сократить время операции в 1,7 раза до $79,39 \pm 9,94$ мин. ($p < 0,001$), объём интраоперационной кровопотери в 2 раза – до $364,58 \pm$

$25,49$ мл ($p < 0,001$), среднюю интенсивность болевого синдрома на 3 сутки после хирургического лечения в 1,8 раза – до $5,48 \pm 0,94$ баллов по шкале VAS ($p < 0,001$), увеличить количество «отличных» результатов по данным MSTS score до 96,3%, уменьшить частоту местных рецидивов на 6,9%.

Разработана технология создания персонифицированных твёрдотельных 3D-моделей костей, поражённых доброкачественными и злокачественными опухолями, в масштабе к прототипу 1:1 [19]. На 3D-моделях опухолей костей таза и нижних конечностей отрабатывались основные базовые приемы хирургической техники онкологического этапа операции. Например, при резекции дистальной части бедренной кости: доступ передне-внутренний от границы верхней и средней трети бедра до верхней трети голени; раскрытие подколенной ямки; ревизия сосудистого пучка; раскрытие Гунтерива канала; ревизия бедренной артерии; выделение участка диафиза бедренной кости на предполагаемом уровне резекции и ее сечение; артромия на уровне крепления капсулы сустава к большеберцовой кости; пересечение всех связок коленного сустава и отсечение сухожилия икроножных мышц; удаление дистального отдела бедренной артерии единым массивом.

Отдельно на 3D-моделях осуществляли: выбор оптимального хирургического доступа к опухолевому очагу с учетом объема и топографо-анатомического расположения новообразования и удобства выполнения интраоперационных задач (удаление опухоли, костной пластики или эндопротезирование); планирование линии резекции кости с максимальным сохранением интактной костной ткани с соблюдением принципов радикальности и абластичности;

тренировки основных базовых приемов хирургической техники с возможностью получения тактильной обратной связи; пациент-ориентированные репетиции операционного вмешательства.

Интраоперационная верификация 3D-модели костей со злокачественными опухолями показала их практически полную идентичность прототипам по всем операционно важным размерам (радиологическим размерам опухоли, длине артериальных сегментов, калибру и толщине стенок сосудов), точное соответствие строению органов конкретного больного с учетом только ему присущих особенностей строения и синтопии близлежащих органов.

Сопоставление влияния вариантов планирования и тренировок в основной и контрольной группах на показатели качества эндопротезирования (проанализирован минимальный набор очевидных показателей) представлено в табл. 3.

Таблица 3

Сопоставление показателей качества лечения

Критерии	Группы	
	контрольная (n = 16)	основная (n = 17)
Длина хирургического разреза (см)	18,5 ± 1,9	13,4 ± 1,3
Кровопотеря (л)	1–1,3	0,3–0,4
Полное восстановление функций конечности (нед.)	8–9	4–5
Время операции* (час.)	3–3,5	2–2,5
1-й безрецидивный период (мес.)	≥ 13	≥ 19

* – эндопротезирование тазобедренного сустава

Видно, что планирование и тренировки во всех 17-ти наблюдениях достоверно сократили продолжительность оперативного вмешательства и, соответственно, интраоперационную кровопотерю и риск развития послеоперационных осложнений.

Переупотребление лекарственных средств (ЛС) – тренд под новым адекватным однозначно понимаемым термином, хотя существовал и ранее (например, использование известных ЛС по новому назначению) [7, 8, 23]. Переупотребление

ЛС позволяет использовать отработанные схемы синтеза биологически активных соединений, избежать проведения НИР (необходимых для внедрения новых ЛС в медицинскую практику) по фармакокинетике, канцерогенности, острой и хронической токсичности, кардиотоксичности, нефротоксичности, аллергенности и далее по списку. Переупотребление оперативно, экономично и соответствует идее общества в настоящее время – переходу от чрезмерного потребления ресурсов к рациональному их использованию и грамотной модификации/конверсии [23].

В онкологии программа переупотребления охватывает поиск ЛС (The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) project), обладающих противоопухолевой активностью или потенцирующих действие противоопухолевых ЛС, среди известных и широко применяемых ЛС, используемых для лечения неонкологических заболеваний (ацетилсалициловая кислота, витамин D, дигоксин, диклофенак, индометацин, клопидогрел, кофеин, мелатонин, метформин, пентоксифиллин, фенитоин) [8].

Коморбидность часто сопровождается полипрагмазией – назначением больному большого количества лекарственных средств с целью излечить все болезни, но это не способствует достижению поставленной цели, нередко становится опасным и вызывает ятрогению [8, 23].

На основе анализа литературы [4, 6, 7, 10] в рамках тренда по переупотреблению ЛС [23] для симульганного лечебного воздействия (усиления остеоинтеграции, профилактики обострений коморбидной патологии, рецидивирования и метастазирования после резекции опухолей и костно-заместительной пластики) мы выбрали даларгин – синтетический аналог эндогенного регуляторного нейропептида лейцин-энкефалина, который имеет следующую структуру гексапептида: Тир-Д-Ала-Гли-Фен-Лей-Арг. Предположение о том, что опиоиды могут участвовать в регенерации костной ткани, высказано в 1995 г. [10] после обнаружения реципрокной связи между экспрессией гена проэнкефалина в созревающих остеобластах и их дифференцировкой. Опиодные рецепторы обнаружены на остеобластоподобных опухолевых клетках [4, 10]. Установлено, что

образующие кость клеточные структуры, кроме зрелых остеобластов и остеокластов, способны синтезировать опиоиды. В аспекте коморбидности отметим наличие выраженного в разной степени у даларгина ранозаживляющего, репаративного, репаративно-остеотропного, противовоспалительного, антиканцерогенного, противоопухолевого антиметастатического, анальгетического, антидепрессивного, антистрессорного, иммуномодулирующего, антиоксидантного, лимфогонного, анальгетического, гипотензивного, антиаритмического, кардиопротекторного, пульмопротекторного, гепатопротекторного, панкреатопротекторного, гипохолестеринемического, антиатеросклеротического, антигипоксического, противоишемического, артериоло- и венулодилатирующего дозозависимого действия. Даларгин нормализует активность нейроэндокринных подсистем и не действует на здоровые ткани, органы и системы.

Отметим, что согласно исследованию [21] из 16-ти больных с доброкачественными опухолями только 4 (25%) нуждались в медикаментозной терапии по поводу сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, артроз, артрит, сахарный диабет 2, холецистит). Из 25-ти больных со злокачественными опухолями и постоянной медикаментозной терапией по поводу язвенной болезни, артериальной гипертензии, хронической венозной недостаточности, остеопороза, последствий инфаркта миокарда и ишемического инсульта нуждались 8 (32%), у 6-ти (24%) сопутствующие болезни (инфаркт

миокарда и ишемический инсульт) стали причиной инвалидности. Из 22-х больных с костными метастазами рака предстательной железы, молочной железы, лёгких и почек 9-ти (40,9%) требовалась медикаментозная терапия по поводу сопутствующих заболеваний (коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ХБП, ХОБЛ, артроз, артрит, сахарный диабет 2), у 13-ти (59,1%) сопутствующие болезни (инфаркт миокарда и ишемический инсульт) стали причиной инвалидности. Адекватное использование даларгина уменьшило суточные дозы ЛС, количество обострений коморбидной патологии, длительность ремиссий. Текстуальный анализ системы «эндопротез – биокерамика биомин – кость» показал эффективность совместного применения даларгина и биомина: установлено уплотнение структуры компактной и губчатой тканей и увеличение их гетерогенности. Под влиянием даларгина реорганизуется структура интерфейса, характерная для интактной костной ткани, соответственно наблюдается восстановление прочности.

Вывод. Рассмотрены перспективные экономичные и доступные для реализации направления в онкоортопедии. На этапе предоперационной диагностики и обследования больных предложено идентифицировать коморбидность и компонентный состав тела. Предоперационные персонифицированные планирование и репетицию операции целесообразно проводить на твёрдотельных 3D-моделях костей. Эффективность перепрофилирования ЛС показана на примере использования даларгина.

Список использованных источников

1. Азимова Р.Б. Выбор метода реконструкции послеоперационных дефектов нижней конечности у больных со злокачественными опухолями костей, кожи и мягких тканей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Азимова Рано Боходыровна; Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина. – М., 2017. – 145 с.
2. Барбашова А.С. Магнитно-резонансная томография в комплексной лучевой диагностике сарком мягких тканей туловища и конечностей у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Барбашова Афина Сергеевна; Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина. – М., 2019. – 155 с.
3. Бойчук С.І. Вдосконалення ранньої діагностики та профілактики кісткових метастазів у хворих на нирково-клітинний рак: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / С.І. Бойчук; Нац. ін-т раку. – К., 2016. – 20 с.
4. Васильев А.В. Влияние опиоида периферического действия даларгина на клеточную пролиферацию *in vitro*, репаративную регенерацию костной ткани *in vivo*: дис. ... канд. мед. наук: 03.03.04 / Васильев Андрей Вячеславович; НИИ морфологии человека РАМН. – М., 2016. – 108 с.
5. Вирва О.Є. Модульне індивідуальне ендопротезування в лікуванні злоякісних пухлин довгих кісток: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.21 «травматологія та ортопедія» / О.Є. Вирва. – Харків, 2013. – 46 с.

6. Дігтяр В.А. Медична реабілітація дітей з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними ураженнями кісток (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21 / В.А. Дігтяр; Ін-т патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка АМН України. – Харків, 2004. – 34 с.
7. Колотилов Н.Н. Нейропептиды / Н.Н. Колотилов. – Афины-Москва-Берлин: МАМТН, 2000. – 150 с.
8. Корман Д. Перепрофилирование лекарств для онкологии / Д. Корман // Практическая онкология. – 2017. – № 1. – С. 139–158.
9. Ларюков А.В. Персонализированный подход к ранней лучевой диагностике костных и церебральных метастазов периферического немелкоклеточного рака легкого: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.13 / Ларюков Андрей Викторович; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. – М., 2019. – 199 с.
10. Ляшев Ю.Д. Опиоидные пептиды как регуляторы репаративного остеогенеза: дис. ... докт. мед. наук: 03.00.13 / Юрий Дмитриевич Ляшев. – Курск, 2002. – 217 с.
11. Нур О.Ф.О. Дифференциальная диагностика гематогенного остеомиелита и онкологических поражение костей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17, 14.01.15 / Нур Омар Фаруг Омар; Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова. – СПб., 2019. – 25 с.
12. Осипова Т.В. Биомаркеры трансляционной медицины / Т.В. Осипова, В.М. Бухман // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – № 1. – С. 6–13.
13. Приходько С.А. Оптимизация хирургического лечения больных с доброкачественными опухолями длинных трубчатых костей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / Приходько Сергей Александрович; Самарский государственный медицинский университет. – М., 2018. – 145 с.
14. Текстуальный анализ компьютерно-томографических изображений костных тканей: гетерогенность как показатель остеointegrации (предварительное сообщение) / Н.К. Терновой, Н.Н. Колотилов, О.В. Дроботун [и др.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – № 1. – С. 43–50.
15. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment / N.B. Kumar, A. Kazi, T. Smith [et al.] // Current Treatment Options in Oncology. – 2010. – № 11. – S. 107–117.
16. Cruz-Jentoft A.J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi et al. // Age Ageing. – 2010. – Vol. 39(4): 412–423. doi:10.1093/ageing/afq034.
17. Luo W. Customized knee prosthesis in treatment of Giant cell tumors of the proximal tibia: application of 3-dimensional printing Technology in Surgical Design / W. Luo, L. Huang, H. Liu // Med. Sci. Monit. – 2017. – 23. – P. 1691–1700.
18. Punyaratabandhu T. Using 3D models in orthopedic oncology: presenting personalized advantages in surgical planning and intraoperative outcomes / T. Punyaratabandhu, P.C. Liacouras, S. Pairojboriboon // 3D Printing in Medicine, 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 1.
19. Ternovoy N.K. 3D modeling and 3D printing technology for personalized models of pelvic bones and proximal femur malignant tumors for surgery planning and rehearsal / N.K. Ternovoy, O.V. Drobotun, N.N. Kolotilov, V.F. Konovalenko, I.M. Voyeykova, S.I. Vasilieva // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 4. – С. 36–40.
20. Ternovoy N.K. Body component composition in patients with malignant and metastatic bone tumors / N.K. Ternovoy, N.N. Kolotilov, O.V. Drobotun // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – № 2. – С. 19–25.
21. Ternovoy N.K. Polymorbidity and heterogeneity of intact bone tissue in patients with malignant and metastatic bone tumors / N.K. Ternovoy, O.V. Drobotun, N.N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – № 3. – С. 25–29.
22. Thomas D.R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia / D.R. Thomas // Clin-Nutr. – 2007. – Vol. 26. – P. 389–399. doi: 10.1016/j.clnu.2007.03.008.
23. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment / A.V. Savinkova, E.M. Zhidkova, L.R. Tilova [et al.] // Siberian Journal of Oncology. – 2018. – Vol. 17(3). – P. 77–87. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.
24. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone / [edited by] C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens. – 4th ed. – Lyon: IARC Press, 2013. – 468 p.

ПЕРСПЕКТИВНІ ТRENДИ В ОНКООРТОПЕДІЇ

О.В. Дроботун

Резюме. В огляді розглянуто перспективні економічні і доступні для реалізації напрями в онкоортопедії. На етапі передопераційної діагностики й обстеження хворих запропоновано ідентифікувати коморбідність і компонентний склад тіла. Передопераційні персоніфіковані планування і репетицію операції доцільно проводити на твердотільних 3D-моделях кісток. Ефективність перепрофілювання лікарських засобів показано на прикладі використання даларгіну.

Ключові слова: коморбідність, компонентний склад тіла, саркопенія, тривимірне моделювання, перепрофілювання лікарських засобів, даларгін.

PERSPECTIVE TRENDS IN ONCOORTOPEDICS

O. Drobotun

Resume. The review considers promising economical and affordable directions for implementation in onco-orthopedics. At the stage of preoperative diagnosis and examination of patients, it was proposed to identify comorbidity and component composition of the body. Preoperative personified planning and rehearsal of the operation is advisable to carry out on solid 3D bone models. The effectiveness of drug reprofiling is shown by the use of dalargin.

Keywords: comorbidity, body composition, sarcopenia, three-dimensional modeling, drug reprofiling, dalargin.