



Элигард, Рибомустин, Микамин: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

В рамках XIV Российского онкологического конгресса (Москва) прошел сателлитный симпозиум компании «Астеллас Фарма». Медицинскому сообществу были представлены препараты одной из ведущих транснациональных фармацевтических компаний. Стремительная звезда и слоган – «Свет, ведущий к жизни» – этого производителя лекарственных средств за несколько лет стали для российских фармацевтов и врачей узнаваемыми символами японского качества и инновационности.

Элигард: ниже уровень тестостерона – выше контроль

Об опыте лечения рака предстательной железы и о современных средствах гормональной терапии рассказал ведущий специалист в этой области – вице-президент Российского общества онкоурологов И.Г. РУСАКОВ (д.м.н., проф., зав. отделением онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена) в докладе «Гормонозависимый рак предстательной железы. Элигард: новые возможности терапии». В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями российских мужчин рак предстательной железы (РПЖ) занимает четвертое место (8,2%). Только за пять лет (с 2001 по 2006 г.) рост забо-

леваемости этим видом рака составил 41,5%. «Я знаю, когда остановится рост РПЖ. Это произойдет, когда по распространенности он догонит рак молочной железы, – ошеломил участников симпозиума Игорь Георгиевич. – Так было в США, в Северной Европе. Сейчас у нас ежегодно выявляют 23 тыс. больных с РПЖ. Когда число пациентов с этим диагнозом достигнет рубежа в 50 тыс., рост прекратится. Сейчас в мире каждый из шести родившихся мальчиков в течение своей жизни обязательно заболеет раком предстательной железы. Каждому из них будет нужна эффективная помощь, в том числе гормональная терапия».



Новые препараты для лечения онкологических заболеваний компании «Астеллас Фарма»

Несмотря на многочисленные дискуссии вокруг гормональной терапии (ГТ), последняя, по мнению профессора, уверенно отстаивает свое право быть одним из компонентов лечения распространенных форм РПЖ. Она нужна, для того чтобы, максимально снизив уровень тестостерона, затормозить рост ткани простаты, уменьшить содержание простатического специфического антигена (ПСА), а значит, остановить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни больных и в сочетании с лучевой терапией повысить радикальность лечения. В 1993 г. известный канадский уролог Labrie провел эксперимент: одной группе больных назначил ГТ перед операцией, другой – нет. Продолжительность жизни пациентов из обеих групп оказалась одинаковой, в то время как операции были успешнее у пациентов после курса гормонотерапии. Результаты исследования Labrie подтвердила и целая серия протоколов (Канада, Европа, Россия). Так нужна гормональная терапия перед простатэктомией или нет? Казалось бы, результаты говорят сами за себя. Но даже Labrie через два года засомневался в собственных выводах: «Невозможно утверждать, что это лечение абсолютно бесполезно для больного». А профессор Русаков уверен: «Без сомнения, ГТ показана пациентам, например, подлежащим хирургическому лечению, с высоким риском рецидивов и серьезной степени генерализации».

В качестве примера применения гормональной терапии перед радиотерапией докладчик привел данные нескольких исследований (М. Pilipich, М. Bolla). В целом очевидных преимуществ ГТ не продемонстрировала, но при ее использовании у больных на 30–40% уменьшился объем предстательной железы. А это значит: радиолог уменьшит дозу лучевой терапии на органы-мишени, следовательно, снизится вероятность лучевых осложнений, уменьшится риск послеоперационных осложнений. Таким образом, существенно не влияя на результаты лечения, назначенная перед лучевой терапией ГТ



нужна большей части онкологических больных.

По поводу применения гормональной терапии после радикальной простатэктомии мнение докладчика однозначно: нужен индивидуальный подход к пациентам. «Вне всяких сомнений, ГТ должна назначаться больным с метастазами в лимфатических узлах, у которых есть инвазия семенных пузырьков и местно распространенные опухоли, – отметил И.Г. Русаков. – Однако до сих пор не вполне ясно, нужно ли проводить немедленную ГТ или ждать, пока повысится ПСА. Больным же с локализованным процессом, которые получали тщательное наблюдение, лучевую терапию и радикальную простатэктомию, не нужно добавлять ГТ – никакого выигрыша ни по прогрессированию, ни по выживаемости она не даст. А вот если вы прооперировали больного, считая, что у него 2-я стадия, а получили местный распространенный процесс или метастазы в лимфоузлы, назначайте ему на полгода ГТ, далее ведите его в интермиттирующем режиме».

Ссылаясь на данные исследований и опыт российских специалистов, И.Г. Русаков порекомендовал коллегам назначать адъювантную гормональную терапию и после лучевой терапии. Эта комбинация дает пациентам явное преимущество в общей и безрецидивной выживаемости (особенно в группе больных с высоким риском – 8 и 10 баллов по Глиссону). Положительными моментами являются снижение количества

местных рецидивов, отдаленного метастазирования и уменьшение уровня простатического специфического антигена.

Ответил докладчик и еще на один очень важный для врача вопрос: сколько времени нужно проводить ГТ. Сославшись на исследования итальянского радиолога М. Bolla, он остановился на длительной гормональной терапии для больных с плохим прогнозом, с местно распространенным процессом и агрессивными формами РПЖ.

Не менее актуальной для практикующих онкологов оказывается и проблема выбора препарата ГТ. С тех пор как в 1940-х гг. благодаря Нобелевскому лауреату Чарльзу Хаггину началось ее применение, идут споры: когда назначать гормональные препараты (немедленная или отсроченная терапия), какие схемы лечения использовать (комбинированная андрогенная блокада, кастрация как монотерапия или монотерапия антиандрогенами) и т.п. «Золотым стандартом» антиандрогенной терапии и по сей день остается хирургическая кастрация, однако с 1971 г. с целью снижения уровня тестостерона в клинической практике стали применять аналоги ЛГРГ, а с 1990 г. – их пролонгированные формы. В ранних тест-системах предельный уровень замеряемого тестостерона составлял 50 нг/дл. Только с появлением современных тестов выяснилось, что при орхэктомии у большинства пациентов уровень тестостерона не превышает 20 нг/дл., а при терапии аналогами ЛГРГ у 13–38% пациентов уровень тестостерона выше этого значения, и после каждой инъекции происходит дополнительный всплеск синтеза андрогенов.

В июле 2009 г. компанией «Астеллас Фарма» в России был зарегистрирован новый препарат группы аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – Элигард. Сегодня он применяется более чем в 20 странах мира, включая Евросоюз, США, Канаду, Израиль и др. Это единственный из аналогов ЛГРГ, при введении которого благодаря большему количеству действующего вещества у 98%

Онкология

Сателлитный симпозиум компании «Астеллас Фарма»

больных раком простаты удалось добиться снижения уровня тестостерона ниже 20 нг/дл. (до уровня после билатеральной орхэктомии). В этом главное отличие Элигарда от традиционных аналогов ЛГРГ. Кроме того, при его применении была отмечена меньшая частота подъема тестостерона при повторных введениях препарата, что привело к более эффективной андрогенной депривации. Вероятно, это объясняется большей дозой действующего вещества (7,5 мг лейпрорелина против 3,75 мг в традиционных препаратах) и более равномерным его высвобождением в течение длительного времени (за счет инновационной системы высвобождения действующего вещества – агригель).

Профессор Русаков подробно остановился на интермиттирующей терапии, напомнив коллегам, что еще 15 лет назад онкологи проводили лишь непрерывную ГТ: «При этом мы “вышибали” гормонозависимые клетки, оставляя гормононезависимые. Они размножались, и через 2 года мы получали гормональную резистентность. Доказано, что интермиттирующая терапия эти проблемы снимает, если она проводится адекватно с применением рилизинг-гормона, достаточно хорошо снижающего уровень тестостерона. А ее результаты вполне сопоставимы с непрерывной гормонотерапией при существенно меньшей токсичности (и более низкой стоимости лечения). Есть у интермиттирующей гормонотерапии и

другие клинические преимущества (улучшение качества жизни больных, восстановление либидо и потенции во время перерывов лечения, уменьшение выраженности побочных эффектов), позволяющие, по мнению докладчика, рассматривать ее в качестве стандартного метода гормонального лечения у больных РПЖ.

«Быть всем для всех, чтобы спасти хотя бы некоторых», – завещал когда-то апостол Павел. «Если специалист, который лечит рак предстательной железы, будет отличным хирургом, хорошим радиологом и знатоком основ гормональной терапии, тогда мы сможем сохранить эту заповедь и на ближайшее тысячелетие», – подытожил свое выступление И.Г. Русаков.



Рибомустин: повторное открытие

в частности принципиально изменились. В данной связи, по словам Ирины Владимировны, рассказывать об успехах в онкогематологии весьма непросто. Тем не менее, несмотря на все достижения науки, в любом разделе онкогематологии есть узкие места, заставляющие специалистов быть в постоянном поиске истины.

В марте 2008 г. бендамустин зарегистрировали в США в качестве терапии у больных ХЛЛ и НХЛ. В 2010 г. препарат был зарегистрирован в России как Рибомустин (международное непатентованное название бендамустин). Препарат показан при хроническом лимфоцитарном лейкозе, индолентных неходжкинских лимфомах. Многие ученые в связи с этим провели сравнительные исследования Рибомустина с препаратами, назначаемыми при тех же нозологиях (циклофосфан и хлорамбуцил), и выявили несколько принципиальных отличий (к примеру, другие принципы репарации ДНК), объяснив это его особым химическим строением (он отличается от алкилатов, хотя и имеет алкилирующий фрагмент от азотистого иприта).

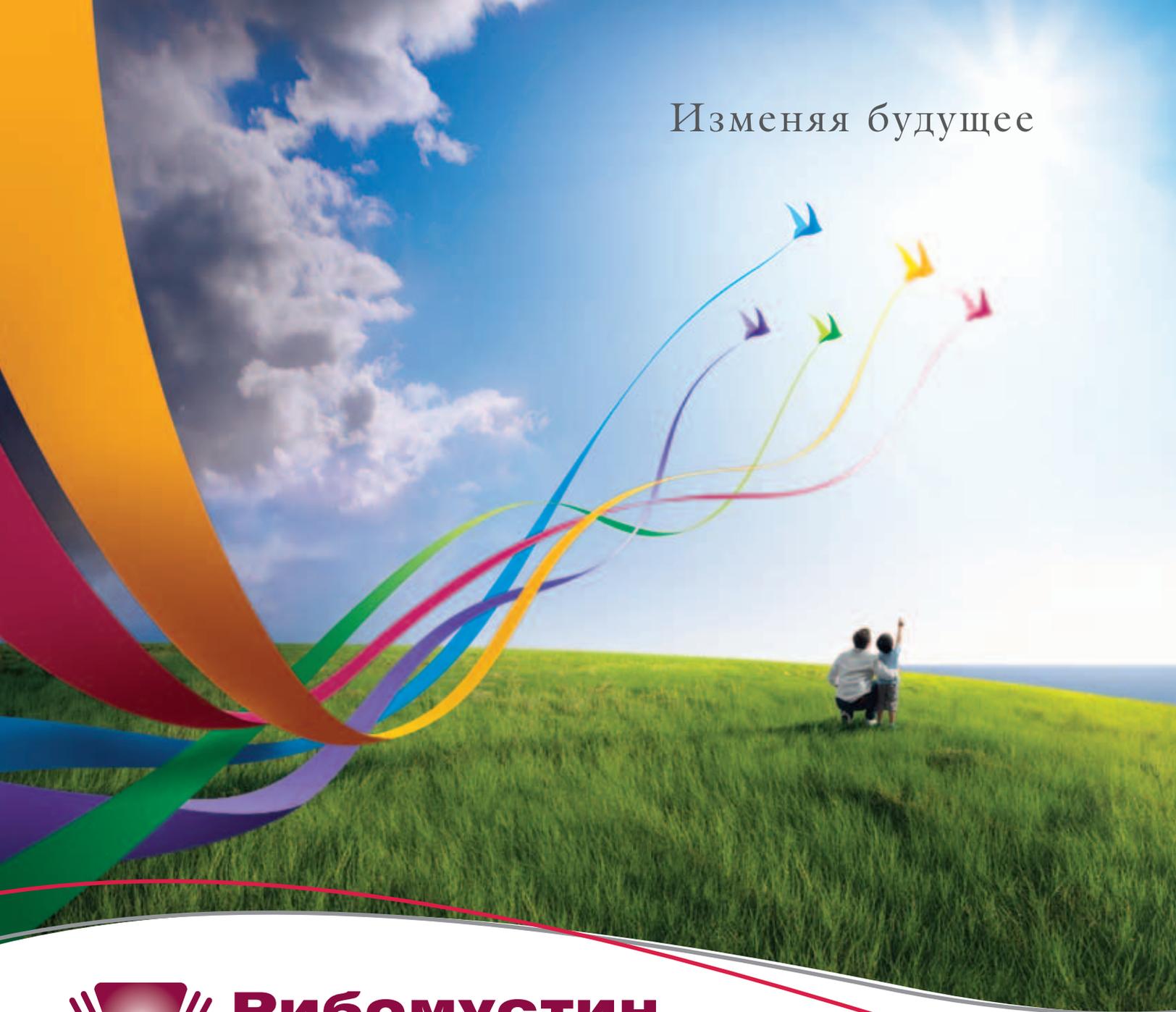
Поскольку Рибомустин для российских врачей новый препарат, проф. И.В. Поддубная ссылалась на результаты работ зарубежных коллег. А крупных исследований (I, II и III фазы) монотерапии и комбинированной терапии бендамустином было проведено немало (Bergmann, Kath, Aivado, Bremer, Kohhler, Weide и др.), при этом практически во всех протоколах отмечено: «выживаемость без прогрессирования, более длительные ремиссии, редкие побочные эффекты», и как вывод: «Бендамустин не только эффективен, но и низкотоксичен».

К примеру, в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы (Wolfgang Knauf и соавт., Германия) установлено, что у пациентов с хроническим В-клеточным лимфолейкозом в стадии В/С (не получавших до этого лечение) при терапии бендамустином отмечено улучшение клинических результатов по сравнению с показателями у пациентов, получавших хлорамбуцил. Исследование включало 305 пациентов. Средний возраст больных составил 64 года. Стадия заболевания «В» была у 70% больных, у 30% – стадия

Еще об одной новинке, пополнившей арсенал российских онкологов, рассказала проф. И.В. ПОДДУБНАЯ (д.м.н., член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой онкологии, проректор по научной работе Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития России) в выступлении «Новые возможности в лечении онкогематологических заболеваний. Рибомустин: препарат с уникальными свойствами».

Так как у опухолей лимфатической системы чувствительность к препаратам с различными механизмами действия высока, в последние годы благодаря достижениям современной фармакологии ситуация в этой области в целом и судьба пациентов

Изменяя будущее



Рибомустин бендамустин

- **Двойной механизм действия: алкилирующий агент и антиметаболит¹**
- **Высокая эффективность в первой линии терапии хронического лимфолейкоза:**
 - В 2 раза выше частота общего ответа; бендамустин 68% в сравнении с хлорамбуцилом 31% ($p < 0,0001$)²
 - В 15 раз выше частота полного ответа; бендамустин 31% в сравнении с хлорамбуцилом 2% ($p < 0,0001$)²
 - В 3 раза выше медиана БПВ (беспрогрессивной выживаемости); бендамустин 21,6 месяцев в сравнении с хлорамбуцилом 8,3 месяцев ($p < 0,0001$)²
 - Оптимальный профиль безопасности³; частота тяжелых инфекций 3–4 степени – 8%²

1. Gandhi V. Semin Oncol 2002; 29: 4-11
2. Knauf W. et al J Clin Oncol 2009; 27(26): 4378-4384
3. Fischer K et al., Blood 2009; 114; Abst #205

ОНКОЛОГИЯ |  **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16

Сателлитный симпозиум компании «Астеллас Фарма»

«С». Пациенты получали в среднем 6 циклов терапии: бендамустин в дозе 100 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни (n = 154) каждые 4 недели; хлорамбуцил в дозе 0,8 мг/кг внутрь с 1-го по 15-й день (n = 144) каждые 4 недели. Продолжительность наблюдения составила 18,5 мес. Авторы отметили: общий ответ в группе больных, получавших бендамустин, составил 68% против 31% в группе, получавшей хлорамбуцил (p < 0,0001). При этом частота полных ремиссий – 31% против 2% соответственно. Частичный эффект был достигнут соответственно у 28 и 34% пациентов. Авторы также установили, что «назначение бендамустина сопровождалось достоверно более длительным отсутствием прогрессирования заболевания (БПВ) – в течение 21,7 мес., тогда как при применении хлорамбуцила этот показатель составил 9,3 мес. (p < 0,0001)». Связанная с назначением исследуемого препарата токсичность была управляемой и не влияла на качество жизни пациентов. Частота развития инфекционных осложнений низкая в обеих группах. Данные исследования, по мнению ученых, говорят в пользу того, что бендамустин может быть важным лекарственным средством химиотерапии у больных ХЛЛ.

«Онкогематологам хорошо известно, что ХЛЛ – болезнь преимущественно пожилого возраста и что с возрастом сопутствующие патологии увеличиваются. А вот практикуемый сегодня стандарт лечения (комбинация, включающая в том числе флударабин) нас не может устраивать. Флударабин у пожилых больных может вызывать появление различного рода осложнений, включая не только угнетение кро-

ветворения, но и развитие гемолитической аутоиммунной анемии. Именно по этой причине появление в нашем арсенале Рибомустина особенно важно для больных этой возрастной категории», – считает докладчик.

Ответом на резонный вопрос о том, как Рибомустин будет работать при присоединении его к стандартам сегодняшнего лечения, в докладе были озвучены данные немецких специалистов (K. Fisher, S. Stilgenbauer, C.D. Schweighofer и соавт.), детально исследовавших схему «ритуксимаб + бендамустин» (исследование II фазы). Основанием к подобному сочетанию стал синергизм этих препаратов *in vitro*. При наблюдении 81 больного (с рецидивами и рефрактерностью к флударабину) получены следующие данные: общий ответ – у 67%, в том числе полная ремиссия – у 13%, частичная ремиссия – у 54% пациентов. Отмечено и еще одно большое преимущество этой схемы лечения – низкая токсичность.

«Индолентные лимфомы – это та часть онкогематологии, которая, на первый взгляд, создает нам немного хлопот. Это больные, которые относительно долго и неплохо живут, хотя постоянно рецидивируют. Сочетание иммунотерапии ритуксимабом с комбинацией алкилатов и винкристином, назначаемое пациентам, дает хорошие результаты. Кажется, что еще надо? Однако большой метаанализ (7 крупных исследований) показал: любую используемую нами комбинацию у этой категории больных можно улучшить, сочетая с препаратом, обладающим механизмом действия, отличным от классических алкилатов, с Рибомустином. Комбинация проста – это продолжительное лечение: четыре курса

Рибомустина и 6 введений ритуксимаба (вводится за 7 дней до начала и через 28 дней после)», – продолжает докладчик.

Наибольший эффект такая комбинация дала у больных с фолликулярной лимфомой (отчетливо лучше выживаемость без прогрессирования, возможность получения полного эффекта у 40% больных). При этом высокий профиль безопасности создает вполне комфортные условия лечения. Данное обстоятельство очень важно, так как многие пациенты с индолентными лимфомами – люди немолодого возраста, обремененные тяжелой сопутствующей патологией. И даже в этих непростых условиях, как показывают данные исследователей, можно получать до 30% полных ремиссий.

Докладчик отметила и еще один важный момент: после бендамустина, по данным исследований, возможна мобилизация стволовых клеток: «Теперь уже нет никаких сомнений в том, что при использовании бендамустина заготовка периферических стволовых клеток в достаточном количестве возможна и сравнима со схемой R-СНОР».

В заключение И.В. Поддубная обратила внимание слушателей на то, что для современного онколога важно в каждом клиническом случае выбрать верный подход. В этой связи для многих видов опухолей в онкогематологии новым стандартом лечения (по сравнению с СНОР, СОР и пр.) вполне может быть комбинация, включающая Рибомустин: «Мы получаем действительно эффективный метод лечения индолентных лимфом во второй линии, имеющий очевидные преимущества по сравнению с антрациклинсодержащими схемами в сочетании с ритуксимабом».

Микамин: уверенность в результате

За последние годы благодаря новым медицинским технологиям и лекарственным средствам продолжительность жизни онколо-

гических больных заметно увеличилась. При этом работа врача не стала легче – противоопухолевое лечение, как правило, обременено раз-

личными побочными эффектами, среди которых наиболее частыми и тяжелыми остаются инфекционные осложнения. О новом средстве



Новые препараты для лечения онкологических заболеваний компании «Астеллас Фарма»

в борьбе с инвазивными микозами рассказал проф. Н.Н. КЛИМКО (д.м.н., зав. кафедрой клинической микологии, иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СПбМА-ПО) в докладе «Микамин: новые возможности противогрибковой терапии».

О распространенности инвазивных микозов можно судить по данным недавних исследований. Они охватывают огромное количество медицинских учреждений. К примеру, глобальное исследование, в котором принимали участие 75 стран (в том числе Россия), было проведено на базе 1265 отделений интенсивной терапии. В рамках этого исследования более 13 тыс. больных в течение одного дня (8 мая 2007 г.) были обследованы для выявления этиологии инфекции. Результаты удивили даже ученых: у 20% больных обнаружены инфекции, вызванные золотистым стафилококком, у 20% – синегнойной палочкой и у 17% больных выявлены инфекции, вызванные грибами рода *Candida*.

«Я хотел бы обратить внимание на высокую атрибутивную (добавочную) летальность при развитии тяжелого инвазивного микоза (12–49%). Адекватное и своевременное лечение инвазивных микозов дает сегодня достаточно хорошие результаты, хотя и ведет к значительному увеличению продолжительности лечения и многократному повышению его стоимости (2–15 раз), подтверждая тем самым необходимость эффективного профилактического вмешательства», – уточняет ситуацию в онкологии Николай Николаевич.

Это тем более важно, учитывая, что современные грибы весьма резистентны к хорошо знакомому врачам флуконазолу, например, *Candida glabrata*. Докладчик сослался на результаты пятилетнего международного исследования ARTEMIS Disk, целью которого был мониторинг эпидемиологии возбудителей кандидоза и резистентности выделенных в 8 российских центрах штаммов к противогриб-

ковым препаратам: «Всего было протестировано 10 652 изолята: каждый пятый изолят, выделенный в отделении гематологии и онкологии, и почти каждый четвертый – в отделениях хирургической реанимации и хирургии, оказался не чувствителен к флуконазолу. Это поразительные результаты, причем они связаны с абсолютно неадекватной профилактикой, в рамках которой всем больным, получающим антибиотики, назначают низкие дозы азольных противогрибковых средств».

Совершенно очевидно, что сложившаяся ситуация требует новых активных препаратов против возбудителя самого распространенного в лечебных учреждениях микоза. Чрезвычайно многообещающе, по мнению Н.Н. Климко, появление в арсенале онколога Микамина (микафунгина) – препарата класса эхинокандинов: «По своему фармакологическому действию Микамин уникален – он ингибирует синтез 1,3-β-D-глюкана, важнейшего компонента грибковой стенки, совершенно не оказывая токсического воздействия на клетки человека, – объясняет профессор. – Не останавливаясь подробно на особенностях фармакокинетики, отмечу: препарат обладает линейной фармакокинетикой как у здоровых людей, так и у пациентов с инвазивными микозами, что позволяет получать предсказуемые результаты при увеличении дозировки препарата. Это, кстати, отличает Микамин не только от других эхинокандинов, но и от азольных антимикотиков. И еще одно достоинство препарата, важное для онкопациентов, получающих по несколько препаратов с различными механизмами фармакологического действия, – очень редкие клинически значимые лекарственные взаимодействия».

Препарат хорошо исследован, в его клинических испытаниях (I и III фазы) участвовали более 3 тыс. больных. Микамин сравнивали с наиболее эффективным и безопасным препаратом, липосомальным амфотерицином В – по показателям



эффективности и уровню летальности эти два препарата не отличались, но Микамин оказался значительно менее токсичным. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении больных с нейтропенией, а также в детской онкологии. Подчеркнем: Микамин – единственный эхинокандин, разрешенный к применению у детей любого возраста. Нельзя не отметить и то, что препарат действует на все грибы рода *Candida*.

Докладчик назвал еще одно интересное исследование (участвовали 800 пациентов), касающееся непосредственно онкобольных, которым были трансплантированы аллогенные гемопоэтические стволовые клетки. И в нем Микамин оказался более эффективным, чем стандартный вариант (флуконазол), так как выяснилось, что Микамин действует не только на дрожжи (в том числе грибы рода *Candida*), но и на такой распространенный возбудитель, как грибы рода *Aspergillus*. Для этой категории пациентов Микамин включен в европейские и российские рекомендации по профилактике инвазивных микозов.

«Сегодня мы становимся свидетелями изменения стратегии и стандарта лечения инвазивного кандидоза. Фармацевты предоставили нам уникальный, эффективный и безопасный препарат, показанный к применению как взрослым, так и детям», – резюмировал проф. Н.Н. Климко. ☺

Онкологи