

Р.А. ИВАНОВ,
Д.Д. ПЕТРУНИН

Всероссийское многоцентровое исследование в онкогематологии

Исследование, посвященное мониторингу качества жизни и спектра симптомов у больных гемобластозами и солидными опухолями в различные сроки после трансплантации кроветворных стволовых клеток, является беспрецедентным по своему размаху и включает большинство передовых научных и лечебных учреждений страны, занимающихся вопросами трансплантации костного мозга (ТКМ) и трансплантации кроветворных стволовых клеток (ТКСК).

Актуальность стоящей перед исследователями задачи сложно переоценить. В настоящее время ТКСК широко используется для лечения гематологических заболеваний и некоторых солидных опухолей, а в ряде случаев (хронический миелолейкоз, тяжелые формы апластической анемии, гемоглобинопатий, врожденных иммунодефицитов и нарушений метаболизма) является методом выбора. Ежегодно в мире выполняется более 50 тыс. ТКМ и ТКСК, причем количество операций постоянно увеличивается.

Применение высокодозной химиотерапии с ТКМ/ТКСК сопряжено, к сожалению, с целым рядом осложнений, которые могут наблюдаться как в раннем, так и в позднем периоде после трансплантации и, как правило, сопровождаются существенными нарушениями в физической и психосоциальной сферах жизнедеятельности больного (1-4).

Спектр симптомов у больных после трансплантации, варьирующий в зависимости от нозологии и ста-

дии заболевания, вида трансплантации, режима кондиционирования и других факторов, является одной из наиболее показательных характеристик воздействия ТКСК на организм пациента. Эффективное устранение симптомов у больного, которому проведена ТКСК, во многом определяется тем, насколько полноценно и своевременно выполнена их оценка. При всей значимости оценки симптомов в различные сроки после трансплантации исследования в этой области немногочисленны.

Систематизируя результаты завершенных к настоящему времени исследований качества жизни больных после трансплантации, можно выделить два основных направления. Одно направление посвящено изучению качества жизни больных в отдаленные сроки после ТКМ/ТКСК и определению того, насколько излечение болезни эквивалентно полному восстановлению физического, психического и социального функционирования больных. С этой целью проводилась сравнительная оценка качества жизни в отдаленные сроки после трансплантации с соответствующими показателями качества жизни здоровых людей (5-7). Однако эти исследования в основном являлись ретроспективными и одномоментными («поперечными»), что не позволяло определить, в какие сроки и каким образом происходило восстановление ключевых функций больных. Другое направление исследований касается изучения качества жизни и симптомов в динамике у больных в раннем посттрансплантационном периоде (8-10).

Данные о полноформатном мониторинге симптомов в раннем и отдаленном периоде после ТКСК в научной периодике не представлены.

От выраженности симптомов в значительной степени зависит профиль качества жизни больного (качество жизни – интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии). До настоящего времени системный анализ эффектов ТКСК на качество жизни онкологических и гематологических больных не проводился. Все исследования, где изучалось субъективное состояние больных после трансплантации, представляли собой либо сравнение качества жизни в отдаленные сроки после ТКСК с соответствующими показателями качества жизни здоровых, либо анализ состояния больных в раннем посттрансплантационном периоде.

Таким образом, всестороннее изучение эффектов ТКСК является актуальной и пока нерешенной задачей. Важность комплексной оценки симптомов и качества жизни, а также интенсивного использования этих показателей во врачебной практике неоднократно подчеркивалась во время ежегодных конгрессов Европейской ассоциации гематологов (ЕНА) и Американского общества клинических онкологов (ASCO). В 2005 г. в целях поддержки развития данного научного направления в рамках Европейской ассоциации гематологов была создана Рабочая группа «Симптомы и качество жизни». В настоящее время ее представители координируют

несколько международных многоцентровых исследований симптомов и качества жизни в различных группах пациентов.

МОДЕЛЬ СИСТЕМОГО МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ

Общемировые тенденции говорят об всевозрастающей роли субъективных данных в клинических исследованиях. Регуляторные организации (EMA – Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов и FDA – Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) заявляют о необходимости увеличения числа исследований, основанных на сообщениях пациентов (PROs, Patient Report Outcomes), т.е. на субъективных данных. Обе эти организации выступают за активное изучение роли PROs в клинической и исследовательской работе. Согласно определению EMA (CHMP, 2005), «Каждое сообщение основано на восприятии заболевания и его лечения самим пациентом. В общих чертах, PROs дают информацию о видении пациентом заболевания и лечения».

Очевидна необходимость поиска новых подходов к регистрации и оценке субъективных данных, получаемых от пациентов.

Парадигма оценки результатов лечения предусматривает определение его клинической эффективности и влияния на качество жизни больного. В соответствии с этим алгоритмом при оценке результатов ТКСК, наряду с клиническими критериями, используют интегральный показатель (ИП) качества жизни, который позволяет измерить степень нарушения ключевых функций больного и отражает его физическую, психическую и социальную адаптацию.

Системный мониторинг состояния больного после ТКСК базируется на дихотомической модели, включающей оценку клинического ответа и ответа, связанного с качеством жизни (11, 12).

Клинический ответ основан на физических, лабораторных и инструментальных данных (объективных показателях).

Критерием клинического ответа при лечении солидных опухолей

и гемобластозов является уменьшение объема опухолевой массы. Выделяют полный ответ, частичный ответ, стабилизацию или прогрессирование заболевания.

Ответ, связанный с качеством жизни, основан на субъективных данных, включающих оценку больным его физического, психологического и социального функционирования.

Ответ, связанный с качеством жизни, определяется с помощью ИП качества жизни и характеризует изменение различных аспектов функционирования больного в результате лечения. ИП качества жизни позволяет преодолеть проблему многомерности качества жизни, с которой приходится встречаться при анализе данных, полученных с помощью различных опросников. ИП качества жизни – показатель, объединяющий значения всех шкал опросника. Он определяется методом интегральных профилей и имеет размерность от 0 до 1 (13). Чем выше значение ИП, тем лучше качество жизни больного.

Наиболее прогрессивным методом оценки каждого из отдельных параметров, составляющих в совокупности ИП, является использование визуальных аналоговых шкал – наиболее простого и доступного для пациента способа оценки своих субъективных ощущений.

Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проводят оценку качества жизни больного до начала лечения и после его завершения или на этапе, когда ожидают получить клинический эффект лечения. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяют в зависимости от величины ИП качества жизни.

Существуют следующие градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни: полный ответ, частичный ответ; стабилизация; ухудшение.

Оценка двух типов ответа на лечение – клинического ответа и ответа, связанного с качеством жизни – у больного, которым проведена трансплантация кроветворных стволовых клеток, позволяет провести всестороннее изучение эффективности ТКСК и расширить представления о возможностях метода.

ОРГАНИЗАЦИЯ И ПОДДЕРЖКА ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАО «БИОКАД»

В рамках инициативы по поддержке изучения и внедрения в клиническую практику метода трансплантации кроветворных стволовых клеток компания «Биокад», производитель первого российского гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лейкостим, взяла на себя обязательства по организации и поддержке многоцентрового клинического исследования качества жизни и симптомов при ТКСК. Исследование «Мониторинг качества жизни и спектра симптомов у больных гемобластомами и солидными опухолями в различные сроки после трансплантации кроветворных стволовых клеток» осуществляется в сотрудничестве с Рабочей группой по изучению симптомов и качества жизни Европейской ассоциации гематологов и Межнациональным центром исследования качества жизни. Научным руководителем исследования является профессор Чарльз Клилэнд, заведующий отделом исследования симптомов онкологического центра M.D. Anderson (Техасский университет, Хьюстон, США). В соответствии с протоколом исследования все пациенты в качестве гранулоцитарного колониестимулирующего фактора будут получать Лейкостим.

В рамках данного клинического исследования будет осуществляться комплексный мониторинг состояния пациентов после ТКСК. Особенность исследования состоит в том, что ответ на трансплантацию будет оцениваться как объективно (клинический ответ), так и субъективно (ответ, связанный с качеством жизни). Результаты данного исследования важны для выявления закономерностей динамики физического, психологического и социального функционирования больных в различные периоды после ТКСК, разработки адекватных реабилитационных программ и создания прогностических моделей течения посттрансплантационного периода.

6 февраля 2008 г. в гостинице «Марриотт Гранд» (г. Москва) состоялось стартовое совещание участников исследования. Приглашение к участию в проекте приняли специалисты ве-

дущих лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации, проводящих трансплантацию кроветворных стволовых клеток:

- Гематологический научный центр РАМН (г. Москва);
- Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко Минобороны России (г. Москва);
- Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава (г. Москва);
- Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий;
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава;
- Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росмедтехнологий (г. Санкт-Петербург);
- Городская больница № 31 (г. Санкт-Петербург);
- Научно-исследовательский институт клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН (г. Новосибирск);
- Свердловская областная клиническая больница № 1 (г. Екатеринбург);
- Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина;
- Самарский государственный медицинский университет Росздрава;
- Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Росмедтехнологий;
- Республиканская больница им.

В.А. Баранова (г. Петрозаводск);

- Ярославская областная клиническая больница.

Совместный труд ведущих научных и лечебных учреждений страны позволит провести данное клиническое исследование на беспрецедентно высоком для России научно-методическом уровне. Внедрение полученных результатов станет весомым вкладом в развитие отечественной гемотрансплантологии и позволит повысить качество жизни пациентов, перенесших трансплантацию кроветворных стволовых клеток.

С приветственным словом и лекцией об актуальности и перспективах развития методов регистрации и изучения субъективных оценок пациентами своего состояния и эффективности лечения выступил профессор Чарльз Клилэнд. В своем выступлении обладающий мировой известностью ученый подчеркнул постоянно возрастающую роль данных показателей в клинических исследованиях инновационных лекарственных препаратов.

Также с приветственным словом к аудитории обратился председатель совета директоров компании-спонсора данного исследования Дмитрий Валентинович Морозов.

Спонсор исследования – ЗАО «Биокад» – это российская биотехнологическая компания, занимающаяся разработкой, производством, продвижением на рынок лекарственных средств.

Уникальность компании заключается в том, что «Биокад» является одновременно научно-исследовательской и производ-

ственной структурой замкнутого цикла. При разработке препаратов компания опирается на собственную научно-исследовательскую базу – Центр инженерной иммунологии.

Компания «Биокад» известна также и своими социальными программами. В частности, практикуется бесплатное обеспечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором детей с хронической нейтропенией, нуждающихся в колониестимулирующих факторах по жизненным показаниям.

Желая помочь данной группе детей, компания «Биокад» предоставляет препарат Лейкостим бесплатно в течение одного года. Кроме того, компания регулярно проводит благотворительные мероприятия для детей.

Для компании «Биокад» участие в этом исследовании является одним из этапов реализации программы поддержки многоцентровых научных проектов российских врачей-исследователей.

Компания открыта для предложений российских онкологов и гематологов о проведении совместных исследовательских работ.

«Биокад» является одним из многих российских производителей высокотехнологичных лекарственных препаратов и выражает уверенность в том, что благодаря совместным усилиям клиницистов и отечественных фармацевтических компаний российская медицинская наука сможет вернуть утраченные позиции, а высокие медицинские технологии станут доступными для российских пациентов и врачей. 

Литература

1. Sullivan K.M., Mori M., Sanders J. et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1992 (suppl. 1); 10: 127-134.
2. Deeg H.J. Delayed complication after bone marrow transplantation, in Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone Marrow Transplant*, Boston, MA, Blackwell, 1994: 538-544.
3. Andrykowski M.A., Bruehl S., Brady M.J. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: A prospective study. *Bone Marrow Transplant*, 1995; 15: 837-844.
4. Andrykowski M.A., Bishop M.M., Hahn E.A., Cella D.F. et al. Long-term health-related quality of life, growth and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; vol. 23, № 3: 599-608.
5. Molassiotis A., Van der Akker O., Milligan D. et al. Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: Comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 1996; 17: 249-258.
6. Neitzert C.S., Ritvo P., Dancy J. et al. The psychosocial impact of bone marrow transplantation: A review of the literature. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 22: 409-422.
7. Wingard J. R. Quality of life following bone marrow transplantation. *Curr. Opin. Oncol.*, 1998; 10: 108-111.
8. Hjermstad M.J., Kaasa S. Quality of life in adult cancer patients treated with bone marrow transplantation – A review of the literature. *Eur. J. Cancer*, 1995; 31A: 163-173.
9. Chao N.J., Tierney D.K., Bloom J.R. et al. Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Blood*, 1992; 80: 825-830.
10. Cohen M. Z., Mendoza T., Neumann J., Gning I., Aleman A., Giral S., Cleeland C. Longitudinal assessment of symptoms and quality of life: Differences by ablative and nonablative blood and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2004; vol. 22, № 15S: 6630.
11. Gorodokin G., Novik A. Quality of cancer care. *Ann Oncol*. 2005; 16 (6): 991.
12. Новик А.А. Качество жизни – новый критерий эффективности лечения. Вестник Международного центра исследования качества жизни. 2004; 3-4: 4.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: Учеб. пособие / Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
14. McQuellon R.P., Craven B., Russell G.B., Hoffman S., Cruz J.M., Perry J.J. et al. Quality of life in breast patients before and after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1996; 18: 579-584.

ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ

 **ЛЕЙКОСТИМ**[®]
филграстим

Первый российский Г-КСФ

- Первый российский Г-КСФ – от субстанции до упаковки
- Производство по стандартам GMP
- Доказанные эффективность и безопасность
- Удобство применения: разнообразие дозировок и упаковок
- Уникальная дозировка 150 мкг для применения у детей
- Доступная цена
- Специальные программы для пациентов

Горячая линия 8 800 200 08 16

www.leucostim.ru



Регистрационный номер №ЛПС-02011 от 15.09.2006

 **Биокад**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ