

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2010

*онкология, гематология
и радиология*

Тема номера: Детская онкология

Химиотерапия и Г-КСФ
Препараты для лечения опухолей у детей

Люди. События. Даты

Пленум Ассоциации онкологов России
Доклад министра здравоохранения
и социального развития РФ
Татьяны ГОЛИКОВОЙ

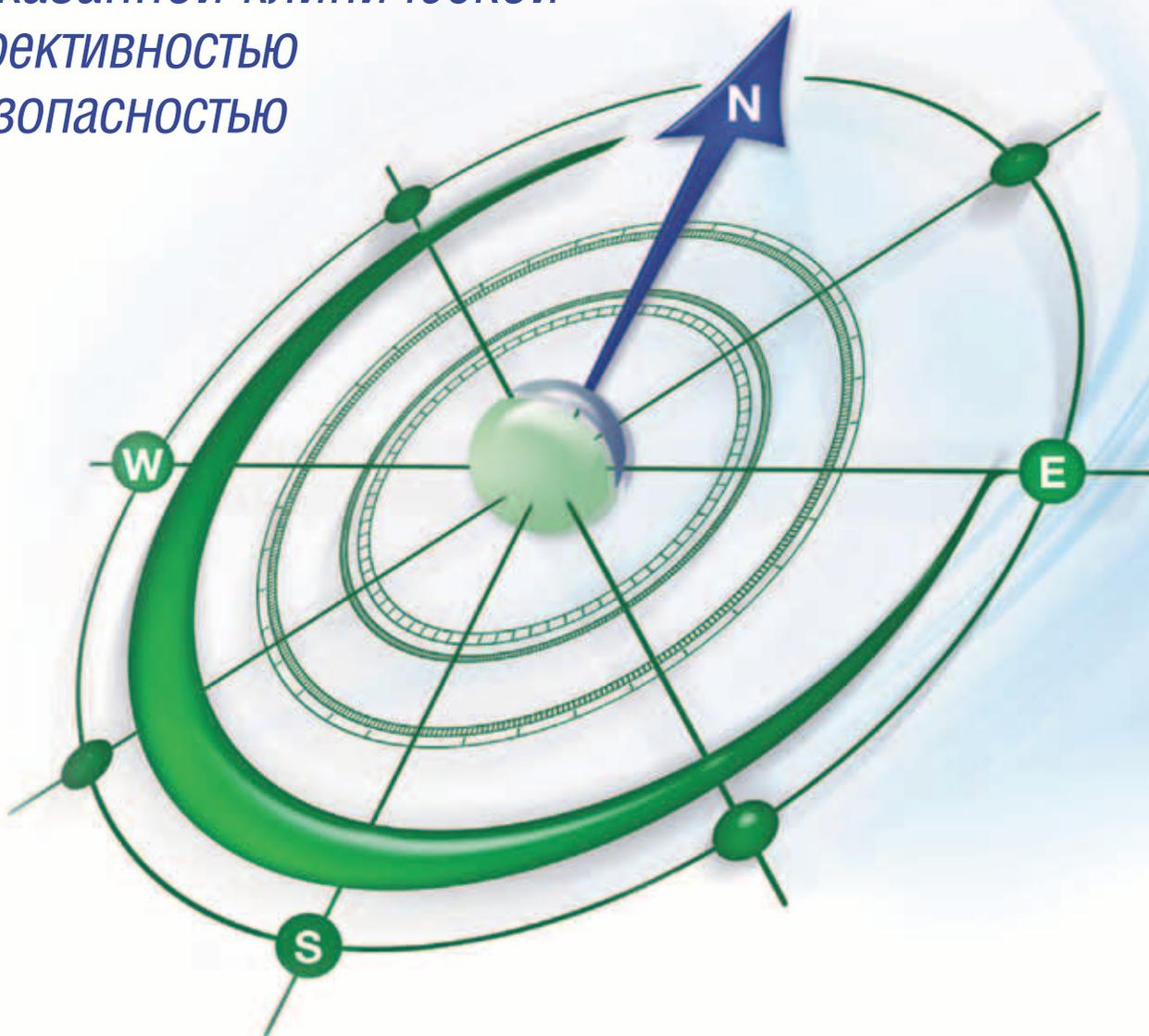
**Первому в России детскому отделению
трансплантации костного мозга – 20 лет**
Интервью с руководителем отделения
проф. Г.Л. МЕНТКЕВИЧЕМ



Тева Грастим

Раствор для подкожного и внутривенного введения (филграстим)
в предзаполненном шприце: 30 млн МЕ в 0,5 мл; 48 млн МЕ в 0,8 мл

*Первый биоаналог филграстима
с доказанной клинической
эффективностью
и безопасностью*



Реклама

TEVA

ОНКОЛОГИЯ

*Обоснованный
выбор*

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС»
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

Директор издательского дома
группы компаний «Медфорум»

А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта

М. ЕРЕМИНА
(medin@webmed.ru)

Редакция журнала:

выпускающий редактор
О. ПАРПАРА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

пишущий редактор Н. ТОКАРЕВА

ответственный секретарь
И. РЕПИНА

корректор Е. САМОЙЛОВА

набор Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер Е. ШАЛАШОВА

фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ

подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:

научный редактор номера

д.м.н., проф. Г.Л. МЕНТКЕВИЧ,
М.Е. АБРАМОВ, И.В. ВЫСОЦКАЯ,
А.К. ГОЛИНКОВ, В.А. ГОРБУНОВА,
И.С. ДОЛГОПОЛОВ, С.В. КОЗЛОВ,
В.Б. МАТВЕЕВ, И.В. ПОДДУБНАЯ,
П.Ю. ПОЛЯКОВ, В.В. ПТУШКИН,
Ю.С. СИДОРЕНКО, С.И. ТКАЧЕВ

Издательский дом

группы компаний «Медфорум»:

127422, Москва,

ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Отпечатано

в ООО «Немецкая фабрика печати»

Тираж: 20 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»	
Федеральная онкологическая программа: итоги и перспективы	2
Доклад министра Татьяны ГОЛИКОВОЙ: «Комплексный подход к оказанию онкологической помощи населению Российской Федерации»	5
Георгий МЕНТКЕВИЧ: «Актуальность детской онкологии лежит не только в плоскости фундаментальной медицины, это прежде всего важная социальная проблема»	10
Лента новостей	16

Тема номера: детская онкология

И.С. ДОЛГОПОЛОВ. Мобилизация и сбор периферических гематопоэтических стволовых клеток у детей: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора	20
И.С. ДОЛГОПОЛОВ. Современные препараты в терапии инвазивных микозов в детской онкогематологии	26
А.В. ПОПА. Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом	32
В.К. БОЯРШИНОВ. Применение треоосульфана в детской онкологии	36
Н.М. ИВАНОВА. Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой	38
Т.Т. ВАЛИЕВ. Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей	42

Стандарты лечения

М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, Е.И. ЧИЧИКОВ. Доксорубин: вклад в современную противоопухолевую терапию	46
--	----

Радиология

С.В. ШИРЯЕВ. Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей	50
--	----

Список литературы

Медицинский форум

Новые препараты для лечения онкологических заболеваний компаний «Аstellас Фарма»	
Элигард, Рибомустин, Микамин: новые возможности терапии	60
Гепатоцеллюлярная карцинома	
Новые подходы к диагностике и терапии гепатоцеллюлярного рака	66
Новые принципы терапии рака почки	
Комбинированное или последовательное назначение таргетных препаратов: pro & contra	72
Профилактика и лечение фебрильной нейтропении	
Оригинальные и аналоговые биопрепараты: схожи, но не идентичны?	76
Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии»	
Диагностика новообразований кожи как междисциплинарная проблема	80
Конференция Лиги пациентов по раку почки	
Врачи и пациенты «играют» в одной Лиге	86



Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»



Федеральная онкологическая программа: итоги и перспективы

В середине декабря 2010 г. Министерство здравоохранения и социального развития РФ провело в Москве Всероссийскую научно-практическую конференцию «Совершенствование организации онкологической помощи населению» (Пленум Ассоциации онкологов России). В ее работе приняли участие руководители органов управления здравоохранением субъектов России, руководители государственных учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным, главные внештатные специалисты по данному профилю медицинской помощи.



Открыл мероприятие программный доклад главы Минздравсоцразвития РФ Татьяна ГОЛИКОВОЙ «Комплексный подход к оказанию онкологической помощи населению Российской Федерации», из которого следовало, что в приоритетном национальном проекте «Здоровье» и федеральной онкологической программе участвуют 21 регион России и 5 федеральных государственных учреждений. А в планах правительства к 2013 г. подключить к ней и остальные регионы страны. В 2011–2013 гг. на выполнение программы будет выделен 21 млрд рублей. Министр напомнила, что с 2011 г. в стране начинается полномасштабная модернизация здраво-

охранения в субъектах РФ, «которая должна позволить создать все необходимые условия для качественного преобразования системы оказания первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи населению, включающей и помощь больным со злокачественными новообразованиями». Т. Голикова, рассказав о разработанных министерством (совместно с ведущими специалистами) нормативных правовых актах и методических рекомендациях, подчеркнула, что на местах им необходимо четко и неукоснительно следовать. Без этого невозможно обеспечить соблюдение единого лечебно-

диагностического процесса, доступность помощи онкобольным на всех этапах.

Детальный анализ ситуации с онкологической помощью в регионах, участвующих в реализации национальной онкологической программы, дал в своем докладе «Ход реализации мероприятий приоритетного национального проекта “Здоровье” по совершенствованию оказания медицинской помощи онкологическим больным» проф. В.И. ЧИССОВ, президент Ассоциации онкологов России, главный специалист-эксперт онколог Минздравсоцразвития РФ, академик РАМН, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.



Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»



В.И. Чиссов

Он отметил, что современный этап развития отечественного здравоохранения характеризуется повышенным вниманием государства к проблемам клинической онкологии, что обусловлено устойчивой тенденцией роста онкологической заболеваемости. В структуре смертности населения РФ онкологические заболевания занимают второе место, составляя более 13%, а расходы на лечение больных III–IV стадии (и инвалидность) являются одной из затратных статей бюджета. В этой связи национальная онкологическая программа предусматривает мероприятия по профилактике, ранней диагностике, оптимизации маршрутов пациентов на разных уровнях, а онкологическая служба уже начала получать реальную финансовую поддержку, позволяющую модернизировать и расширять оснащенность лечебных учреждений, повышать доступность и качество специализированной помощи, активизировать работу по организации диспансеризации работающего населения. Отметил докладчик и еще один важный момент – нынешнее финансирование позволило серьезно заняться подготовкой и повышением квалификации медицинских кадров высшего и среднего звена.

О специализированной онкологической помощи детскому населению России и перспективах ее развития рассказал В.Г. ПОЛЯКОВ – главный детский специалист-онколог Минздравсоцразвития РФ, зам. дирек-

тора Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. «Не часто детским онкологам предоставляется слово на форумах такого уровня, – отметил Владимир Поляков. – Но сегодня у меня есть возможность рассказать о том, что происходит в нашей отрасли». Хотя в патологии детского возраста злокачественные новообразования занимают незначительное место, социально-медицинская значимость проблемы остается столь же острой, что и во «взрослой» онкологии. Дело в том, что по смертности детские злокачественные новообразования стоят на втором месте после несчастных случаев и травматизма. И во многом виной тому – запущенность заболевания. К сожалению, у педиатров, как правило, отсутствует онкологическая настороженность. В специализированные центры 80% маленьких пациентов поступают с III или IV стадией заболевания, и лишь 20–25% больных в I–II стадии, что сильно осложняет лечение и ухудшает его результаты. Учитывая специфику детской онкологии и целесообразность, в том числе и экономическую, докладчик предложил создавать крупные современные комплексы для обеспечения комплексного лечения (включая диагностирование, химиотерапевтическое воздействие, лучевую терапию, хирургическое



В.Г. Поляков

вмешательство, трансплантацию стволовых клеток), а не распылять материальные возможности.

А.Н. КОНОВАЛОВ – главный специалист-нейрохирург Минздравсоцразвития РФ, академик РАН и РАМН, директор Научно-исследовательского института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – выступил на конференции с докладом «Развитие нейроонкологической помощи в Российской Федерации». «Хочу выразить свою признательность за включение нейрохирургии в число специальностей, которые сегодня обсуждаются на этом форуме. Это очень важная составная и специфичная часть общей онкологии», – отметил докладчик. Далее он рассказал об особенностях, которые выделяют нейрохирургию в самостоятельную онкологическую группу; о том, что, несмотря на дороговизну и техническую сложность,

Справка

В 2008 г. Минздравсоцразвития разработало Национальную онкологическую программу по совершенствованию организации онкологической помощи населению, которая с 2009 г. начала реализовываться в рамках федерального проекта «Здоровье». Целями этой программы объявлены снижение смертности от онкологических заболеваний в России к 2012 г. на 4%, существенный рост их выявления на ранней стадии, увеличение продолжительности и улучшения качества жизни больных, снижение инвалидности. Инструментом достижения этих целей должно стать выделение денежных средств на улучшение материально-технической базы, ремонт учреждений, обновление оборудования.

Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»



А.Н. Коновалов

новые методы нейроонкологии должны стать стандартами лечения. К сожалению, специализированных учреждений, где оказывается нейрохирургическая помощь больным с опухолями головного мозга, ЦНС, в нашей стране катастрофически не хватает. И нейроонкологи возлагают огромные надежды на то, что обсуждаемые на пленуме национальный проект «Здоровье» и программа по совершенствованию оказания медицинской помощи онкологическим больным будут в состоянии решить эту проблему. Тема технического перевооружения отрасли прослеживалась во всех выступлениях. Подтверждением ее актуальности в какой-то мере стали видеоконференции. Участники пленума в рамках теле-

моста познакомились с опытом применения методов аутофлуоресцентного и ультразвукового эндоскопического исследования, а также методов стентирования органов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта при ранних и стенозирующих злокачественных опухолях. Мастер-класс «Эндоскопические технологии в диагностике и лечении злокачественных новообразований полых органов» провел руководитель отделения эндоскопических методов исследования Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития РФ В.В. СОКОЛОВ. Видеотехнологии позволили собравшимся увидеть работу своих коллег из разных регионов России (прямые телемосты с медицинскими учреждениями Хабаровского края, Республики Татарстан, Пензенской области). Если в первый день мероприятия выступали ведущие онкологи страны, рассказывавшие о состоянии дел в отрасли, фундаментальных исследованиях и «большой» науке, второй день работы конференции был посвящен регионам. О ходе исполнения мер, направленных на повышение доступности и качества оказания онкологической помощи населению, отчитывались руково-

дители органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации и главные онкологи регионов, участвующих в реализации программы. Выступавшие специалисты после общей характеристики эпидемиологической обстановки в своем регионе и организации онкологической помощи рассказывали о перспективах ее развития, о трудностях, с которыми им приходится сталкиваться. В ходе конференции они обстоятельно обсуждали организационные и методологические технологии в выявлении онкологических заболеваний; вопросы оптимизации маршрутов пациентов с подозрением на злокачественные новообразования и больных с установленным диагнозом; мероприятия, направленные на диагностику онкозаболеваний, оценивали их эффективность; ход освоения уже поставленного современного оборудования и соответствующих методик диагностики и терапии и др. Участники конференции выразили надежду на то, что реализация полномасштабной программы модернизации здравоохранения создаст условия для качественного преобразования системы оказания помощи населению – как первичной медико-санитарной, так и специализированной. ☀

Кстати

Через несколько дней после конференции пресс-служба губернатора и правительства Нижегородской области сообщила о том, что состоялось заседание рабочей группы при правительстве Нижегородской области по реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», на котором речь шла о реализации мероприятий, направленных на совершенствование онкологической помощи населению. Среди них – создание в Нижнем Новгороде регионального онкологического диспансера, двух его филиалов в районах, двух межрайонных центров и 11 первичных онкологических кабинетов (2011). Заместитель губернатора Геннадий СУВОРОВ обозначил финансовую перспективность этого проекта: из федерального бюджета для области в виде субсидий выделяется свыше 400 млн руб.; из резервного фонда губернатора – 291 млн руб. и из областной целевой программы – 11,7 млн руб. В основном перечне приобретаемого высокотехнологического оборудования значатся 16-срезовый компьютерный томограф, видеоэндоскопический комплекс, гамматерапевтический аппарат для дистанционной лучевой терапии и др.

Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»

Доклад министра Татьяны ГОЛИКОВОЙ: «Комплексный подход к оказанию онкологической помощи населению Российской Федерации»

— Демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется следующими тенденциями: продолжается устойчивый рост рождаемости на фоне ощутимого снижения младенческой смертности.

При этом динамика показателей общей заболеваемости и смертности с 2006 г. является примером раскрывающихся ножиц, говорящих об эффективности реализуемых мероприятий в стране.

Несмотря на снижающийся показатель смертности, продолжительность жизни в России остается недостаточно высокой, за три последних года увеличение произошло на 2,3 года и за 2009 г. составила 68,9 лет. При этом продолжительность жизни у мужчин остается крайне низкой, несмотря на увеличение на 2,4 года.

Справочно: что касается продолжительности жизни россиян, то, по данным Росстата, по сравнению с 2006 г. в 2009 г. ожидаемая продолжительность жизни россиян увеличилась на 2,3 года и составила в 2009 г. 68,9 лет. У мужчин ожидаемая продолжительность жизни увеличилась на 2,4 года (с 60,4 до 62,8 лет), а у женщин на 1,5 года (с 73,2 до 74,7 лет).

Если сравнить общую смертность населения в России и в странах Европы, то мы увидим, что уровень смертности в России остается выше среднеевропейских значений и соответствует общим тенденциям, наблюдаемым в странах Содружества Независимых Государств.

Однако, сравнивая показатели заболеваемости и смертности по злокачественным новообразованиям России и стран Европейского региона, мы не видим значительных отличий по сравнению с такими странами, как Франция, Ирландия, Великобритания. Например, в Дании, Греции, Венгрии, Нидерландах, Польше, Словении и странах Прибалтики уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований намного выше, чем в России. Оценив место России в Европейском регионе по ситуации со злокачественными новообразованиями, нам надо приложить еще больше совместных усилий в целях совершенствования системного подхода в организации медицинской помощи по профилю онкология, улучшения качества подготовки медицинских кадров, использования отечественного научного потенциала для развития высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

В 2009 г. произошел переломный момент, по ряду показателей основных причин смертности наметилась стойкая тенденция к снижению. При этом по показателям смертности от злокачественных новообразований отмечается рост (рис. 1), это свидетельствует об:

- отсутствии онкологической настороженности у врачей первичного звена здравоохранения, отсюда больше заболеваний выявляется на поздних стадиях;
- отсутствии ответственного отношения к своему здоровью самих граждан, ответственного родительства в отношении детей;



Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»

В 2009 г. на фоне снижения показателей смертности от основных социально-значимых заболеваний отмечался рост значений показателя смертности от новообразований.

По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

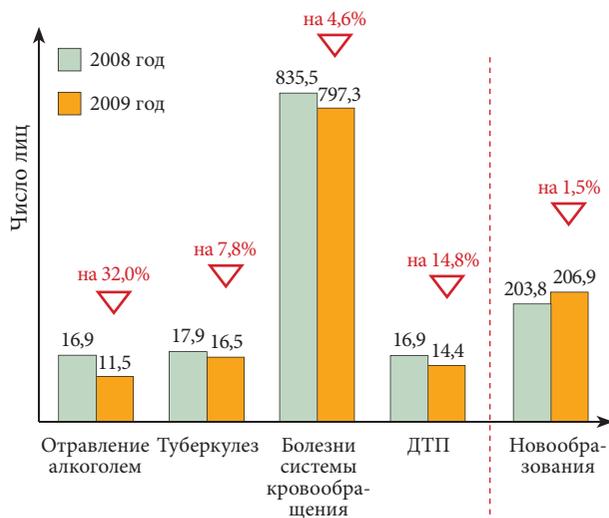


Рис. 1. Основные показатели смертности населения Российской Федерации по социально-значимым заболеваниям за 2008–2009 гг. (на 100 тыс. населения)

- низкой информированности населения о факторах риска, о созданных в регионах центрах здоровья, о возможности прохождения дополнительной диспансеризации;
- отсутствии должного внимания со стороны медицинских работников к лицам с выявленными факторами риска, что приводит к позднему выявлению заболевания, отсутствию ожидаемого эффекта от лечения и к преждевременной смерти больных. Проведя анализ ситуации по заболеваемости злокачественными новообразованиями за последние 20 лет, можно выделить два периода. Первый период – 1993 г., когда низкая заболеваемость сопровождалась высокой смертностью. Второй период – это наша действительность, когда наблюдается рост заболеваемости, но при этом снижения смертности не происходит (рис. 2). На это есть свои причины: так, в 1993 г. было снижено внимание к

профилактической деятельности учреждений первичного звена, резко упал уровень диспансерных и профилактических осмотров. С 2008 г. ситуация в целом поменялась, мы повысили роль профилактической направленности, диспансеризации и профилактических осмотров, что отразилось на росте онкологической заболеваемости.

В силу географических особенностей (большой протяженности, низкой плотности населения) нашей страны, эндемичности территорий, низкого уровня материально-технического оснащения медицинских учреждений, все регионы условно можно разделить на 3 группы.

Первая группа – регионы с неблагоприятной эпидситуацией:

- с низкой заболеваемостью и низкой смертностью, сложившейся в результате неудовлетворительной работы первичного звена здравоохранения, здесь с большой долей вероятности можно говорить о недорегистрации случаев, как заболеваний, так и смертности. Это 35 регионов: Республики Ингушетия, Дагестан, Тыва, Калмыкия, Саха, Кабардино-Балкария, Алтай, Бурятия, Марий Эл, Башкортостан, Чувашия, Карачаево-Черкесия, Северная Осетия, Хакасия, Коми, Удмуртия, Чечня, Татарстан; области Тюменская, Амурская, Мурманская, Магаданская, Астраханская, Калининградская, Кировская; края Забайкальский, Камчатский, Пермский, Хабаровский, Ставропольский; все автономные округа и Еврейская автономная область (*Справочно: это происходит за счет того, что случаи смерти от ЗНО попадают в другие причины смерти в результате неправильного кодирования.*);

- с низкой заболеваемостью и высокой смертностью (9 субъектов), здесь наиболее приоритетными становятся мероприятия по активизации деятельности первичного звена и своевременному выявлению больных со злокачественными новообразованиями. Это Ленинградская, Владимирская, Вологодская, Кемеровская, Московская, Свердлов-

овская, Смоленская области, Красноярский, Приморский края.

Всем регионам данной группы стоит обратить внимание на усиление работы по выявлению, лечению, диспансерному наблюдению и правильному кодированию причин смерти. Вторая группа – это регионы с высокой заболеваемостью злокачественными новообразованиями и высокой смертностью от новообразований. Сюда входят 33 региона. Мы понимаем, что выявление в данных регионах улучшилось, что сразу сказалось на заболеваемости, но внутри выявленных случаев преобладают запущенные формы заболеваний, в III и IV стадии, что не позволяет снизить показатель смертности населения.

Это такие субъекты, как Карелия, Костромская, Воронежская, Томская, Ростовская, Омская, Псковская, Оренбургская, Архангельская, Сахалинская, Тамбовская, Курганская, Челябинская, Нижегородская, Курская, Ивановская, Брянская, Калужская, Ульяновская, Орловская, Тульская, Пензенская, Волгоградская, Тверская, Новосибирская, Рязанская, Ярославская, Новгородская области, города Москва и Санкт-Петербург, Республика Мордовия, Алтайский и Краснодарский края. Я бы хотела обратить ваше внимание, что в данных регионах «золотой стандарт» онкологии – пятилетнее дожитие – остается низким.

Третья группа – регионы с высокой заболеваемостью и низкой смертностью (5 субъектов), здесь можно отметить удовлетворительную работу первичного звена и онкологических учреждений. К данной группе регионов относятся Белгородская, Иркутская, Саратовская, Липецкая и Самарская области.

Говоря о выявлении, лечении онкологических заболеваний, особо хочу отметить роль диспансерного наблюдения. В период с 1999 по 2007 г. отмечается следующая тенденция: увеличивалось число больных на ранних стадиях заболеваний и рост охвата больных диспансерным наблюдением (рис. 3).

Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»

С 2007 г. ситуация стала меняться не в лучшую сторону, когда сформировалось так называемое «плато», то есть происходит увеличение числа заболеваний, при этом постановка на учет данной категории пациентов не меняется. Диспансерное наблюдение часть контингента не получает. Обращаю ваше внимание на недопустимость ситуации, именно для этих целей создаются в каждом регионе первичные онкологические кабинеты. Хотелось бы обратить ваше внимание на то, что кадрового ресурса в первичном звене достаточно и именно на нем лежит бремя выявления онкологических заболеваний на первой и второй стадиях, тем не менее выявление на ранних стадиях остается невысоким, что говорит о недостаточной онконастороженности врачей первичного звена.

Врачи-онкологи, несмотря на их недостаточную укомплектованность в регионах, должны справиться с поставленной задачей, так как целая армия терапевтов, стоматологов, дерматовенерологов, хирургов, урологов, гинекологов, оториноларингологов, окулистов, неврологов должны обеспечить значимую помощь врачам-онкологам, не позволяя им расплывать свой такой ценный в настоящее время ресурс.

В 2008 г. Правительством России принято решение о необходимости реализации в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» нового направления по совершенствованию медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями, а значит, на снижение заболеваемости, снижение смертности и увеличение продолжительности жизни, поэтому 2009 г. стал переломным не только для онкологов России, но и для всего российского здравоохранения (рис. 4). Начиная с 2009 г. в программные мероприятия включаются поэтапно регионы и федеральные учреждения, занимающиеся этой проблемой. Уже выделено на эти цели более 12 млрд рублей,

К концу 2009 г. заболеваемость выросла, при этом смертность не начала снижаться. В 1993 г. на фоне низкой заболеваемости населения злокачественными новообразованиями отмечался самый высокий показатель смертности.

По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

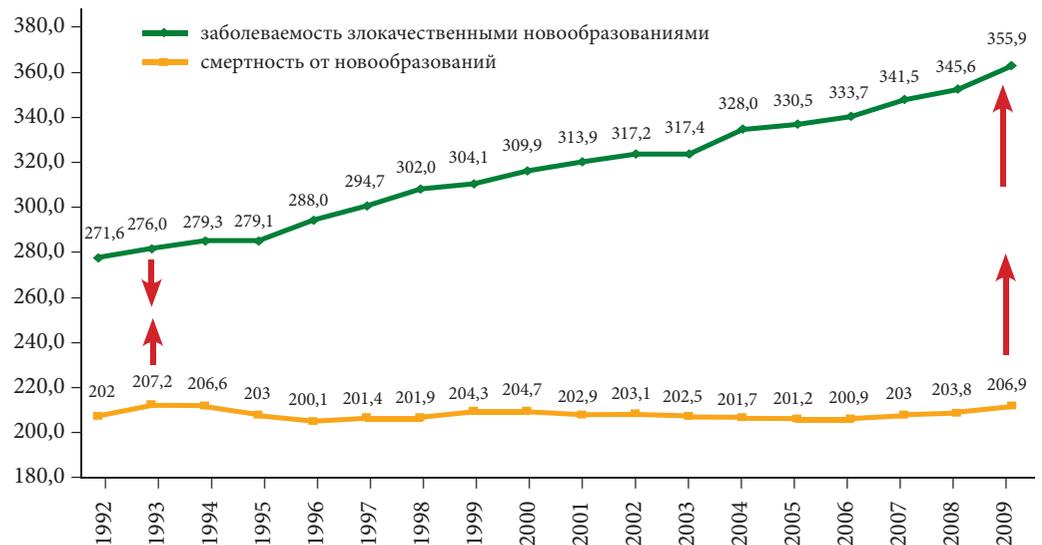


Рис. 2. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от новообразований, Российская Федерация, 1992–2009 гг.

с 2011 по 2013 г. предусмотрено более 21 млрд рублей (*Справочник: в 2009 г. в мероприятия были включены учреждения 11 регионов и 2 федеральных государственных учреждений – 6805,0 млн рублей.*)

В 2010 г. включены в программу 10 регионов и 3 федеральных учреждения – 5706,6 млн рублей.

В 2011 г. планируется включить еще 14 регионов и 2 федеральных учреждения – 6916,3 млн рублей.

В 2012 г. в программу будут включены еще 15 регионов России – 7072,3 млн рублей.

В 2013 г. в программу будут включены 15 регионов России – 6918,2 млн рублей.

Выстраивая системный подход к организации онкологической помощи населению, министерство совместно с ведущими специалистами в этой области ставит своей целью качественно преобразовать систему оказания первичной и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской

помощи; усилить роль первичного медико-санитарного звена для раннего выявления злокачественных новообразований; повысить профессионализм медицинских работников. Еще раз хочу обратить ваше внимание на целостный подход и широкомасштабные мероприятия в развитии онкологической службы. Регионы создают диагностическую, лечебно-реабилитационную базу в существующих онкологических диспансерах, выстраивают работу первичного звена здравоохранения. Не меньшая ответственность возложена и на федеральные учреждения, особенно онкологического профиля, основными функциями которых являются:

- качественная подготовка кадров;
- разработка и внедрение скрининговых программ, новых методов диагностики и лечения;
- разработка единых стандартов и протоколов лечения больных;
- тесное взаимодействие с регионами, их курирование.

Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»

С 2007 г. наблюдается рост заболеваемости в I и II стадиях, но при этом не все больные ставятся на диспансерный учет.

По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

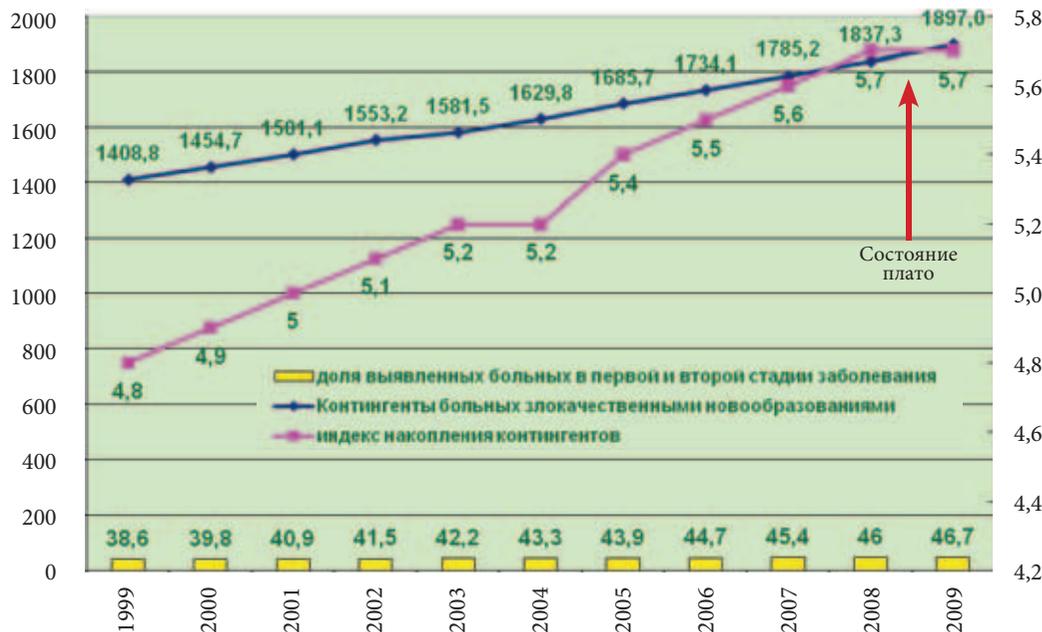


Рис. 3. Диспансерное наблюдение за больными злокачественными новообразованиями, 1999–2009 гг.

Министерством завершается процесс гармонизации существующего Национального онкологического регистра и Международного противоракового регистра, который позволит не только регистрировать существующую в онкологии ситуацию, но и даст возможность влиять на слабые звенья в системе противораковой борьбы.

Стартовавшие в 2009 г. в регионах мероприятия уже дали ощутимые результаты:

- отмечается значительный прирост (более чем на 22%) числа проведенных обследований в первичных онкологических кабинетах, что свидетельствует об увеличении обращаемости в первичные онкологические кабинеты и, косвенно, о повышении онконастороженности врачей первичного звена здравоохранения и эффективности мер по повышению информированности граждан;
- более 11% пациентов проходят через региональные и окружные

онкологические диспансеры, что свидетельствует о совершенствовании организации маршрутизации пациентов;

- в ходе реализации мероприятий увеличилось число диагностических исследований. Растет частота исследований на онкологические маркеры. Все чаще стали использоваться радиоизотопные методы исследования, которые до настоящего времени не получали широкого применения;
- впервые наблюдается замедление темпов роста показателя смертности от онкологических заболеваний в Российской Федерации, что в целом говорит об эффективности всего комплекса проводимых мероприятий, включая профилактику, своевременность выявления и повышение доступности к современным методам лечения.

Доступность современной медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями

на всех этапах возможно только при четком соблюдении единого лечебно-диагностического процесса.

Именно поэтому министерством совместно с главными специалистами при участии медицинских сообществ разработаны и утверждены порядки оказания медицинской помощи по профилю онкология для детского и взрослого населения, новые стандарты медицинской помощи больным со злокачественными заболеваниями, учитывающие все необходимые современные технологии диагностики и лечения, для использования в работе изданы методические рекомендации.

Прошу вас в целях улучшения качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации руководствоваться принятыми нормативными правовыми актами и методическими рекомендациями.

Справочно:

- приказ Минздравсоцразвития России от 3 декабря 2009 г. № 944н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным»;
- приказ Минздравсоцразвития России от 20 апреля 2010 г. № 255н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями»;
- методические рекомендации «Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации»;
- методические рекомендации «Роль и задачи смотрового кабинета поликлиники как этапа в организации профилактических мероприятий, направленных на совершенствование онкологической помощи населению»;
- методические рекомендации «Организация работы и задачи первичного онкологического кабинета в системе онкологической помощи населению Российской Федерации».

Новый порядок маршрутировал принципы маршрутизации пациентов, организацию работы сети учреждений, оказывающих онкологическую помощь, установил реко-

Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации онкологической помощи населению»

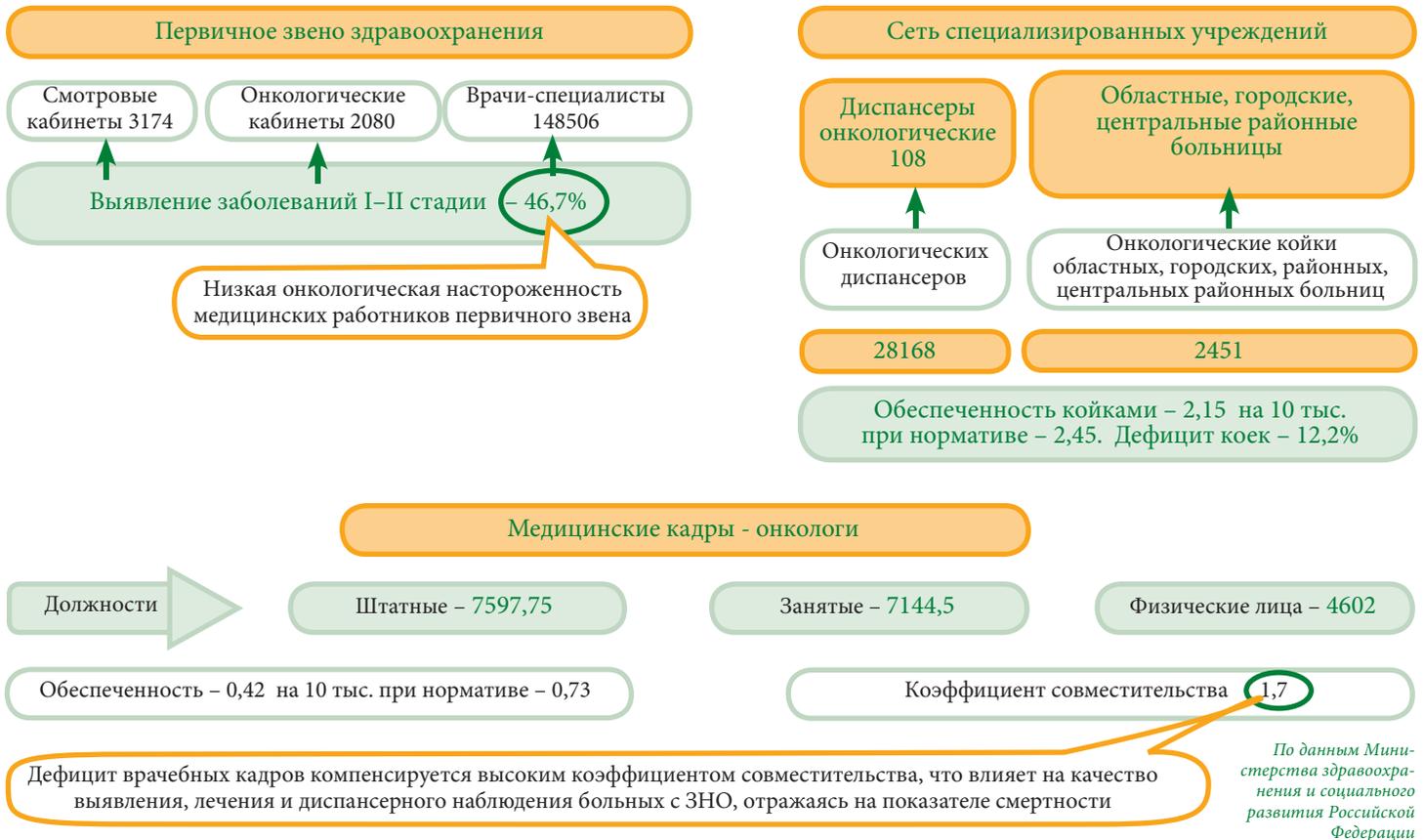


Рис. 4. Ресурсы, которыми обеспечена организация медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями, 2009 г.

мендуемые штатные нормативы врачей и медицинского персонала.

Любые инициативы невозможны без поддержки со стороны науки. Пять лидирующих федеральных научных учреждений онкологического профиля работают по более чем 20 важнейшим направлениям. Все большее развитие получают исследования в части разработки новых методов диагностики и лечения больных. При этом совершенствуются и ныне существующие методы. Изменяются и организационные подходы к оказанию онкологической помощи.

В рамках реализации мероприятий федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)» подпрограммы «Онкология» в 2010 г. заключено 10 госу-

дарственных контрактов на выполнение научно-исследовательских работ на сумму 22 150,0 тыс. рублей. Результаты этих работ должны быть внедрены в практическое здравоохранение.

Улучшая материально-техническую базу, внедряя стандарты медицинской помощи, актуальными становятся следующие вопросы. Кто будет работать в отремонтированных учреждениях, на новом оборудовании? Где взять кадровые ресурсы при их дефиците? Одним из решений этой проблемы может стать профессиональная переподготовка врачей. Так, например, только за 2009 и 2010 учебные годы было направлено в интернатуру и ординатуру 472 специалиста, что снизит дефицит врачей-онкологов почти на 10%. Кроме того, в 2010 г.

прошли повышение квалификации 4396 врачей-онкологов, в том числе 344 специалиста, работающие в учреждениях здравоохранения, расположенных в сельской местности. В вопросе подготовки медицинских кадров особая роль отводится профессорско-преподавательскому составу образовательных учреждений. Впереди предстоит переход на новые образовательные и профессиональные стандарты. Попрошу всех активизировать работу в этом направлении.

Таким образом, для достижения основной цели в виде снижения смертности от онкологических заболеваний, выявления больных на ранних стадиях и развитие профилактической составляющей в стране имеются все возможности и ресурсы. ☺





Георгий МЕНТКЕВИЧ: «Актуальность детской онкологии лежит не только в плоскости фундаментальной медицины, это прежде всего важная социальная проблема»

В 1991 г. на базе Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН было открыто первое в России детское отделение трансплантации костного мозга. О том, как сегодня работает отделение, какие проблемы стоят перед детскими онкологами, корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии» беседует с бессменным руководителем отделения Георгием Людомировичем МЕНТКЕВИЧЕМ, заместителем директора НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, д.м.н., профессором.

– Георгий Людомирович, разрешите поздравить Вас и Ваших коллег с юбилеем. Вы первыми в детской онкологии начинали работать со стволовыми клетками, о которых многие врачи тогда и не слышали...

– Действительно, 20 лет назад мы стали первым в России отделением трансплантации костного мозга. Решение об открытии центра принималось после Чернобыльской аварии. Одним из непосредственных инициаторов создания нашего отделения был замечательный педиатр, в те годы заместитель министра здравоохранения Александр Александрович Баранов¹. Надо отметить, что строила отделение немецкая компания. К слову, до сих пор установленное ей оборудование замечательно справляется со своими функциями.

В целом работать в области, где используются последние достижения фундаментальной науки,

довольно сложно. К примеру, суть клеток костного мозга и стволовых клеток одна и та же. Но попробуйте это объяснить бюрократам от медицины! Для них «трансплантация костного мозга» и «трансплантация стволовых клеток периферической крови» – две совершенно различные технологии, которые требуют разных лицензий.

Отсюда складывается парадоксальная ситуация: чтобы по нашему законодательству получить лицензию на трансплантацию стволовых клеток, мне и моим сотрудникам пришлось получать сертификаты специалистов по трансплантации печени, ведь у нас не готовят специалистов по трансплантации стволовых клеток.

– Тем не менее, несмотря на трудности, современная онкология дает положительный прогноз в отношении отдаленного будущего пациентов?

– Прогресс в лечении опухолей у детей действительно очевиден. Ни в одной области педиатрии не используется такой арсенал диагностических и лечебных мероприятий, как в детской онкологии. И это дает свои результаты: мы излечиваем более 80% детей с острым лимфобластным лейкозом, 90% с лимфомой Ходжкина, 70% с рабдомиосаркомой, 85% с нефробластомой, 70% с гепатобластомой². Конечно, всех волнует вопрос, а что же происходит с нашими пациентами через 15, 20, 30, 45 лет? Детская онкология уже имеет тридцатилетний опыт из-

¹ В настоящее время А.А. Баранов – главный педиатр, эксперт и член Коллегии Минздравсоцразвития России, академик РАМН. – Прим. ред.

² Данные НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Прим. ред.

лечения больных, переживших в детстве злокачественное заболевание. В США живут и наблюдаются более 500 тыс. таких пациентов. Понятно, что в России это количество меньше по целому ряду причин, в том числе и из-за более низкого развития здравоохранения вообще и детской онкологии в частности. В 80% случаев у наших пациентов не происходит возврата детского рака. К слову, один из первых пациентов нашего отделения (у него был миелобластный лейкоз) до сих пор присылает нам поздравления, несколько лет назад женился, у него родился ребенок...

Однако у некоторых больных после излечения возникают вторичные злокачественные формы опухоли (18–20% пациентов). Следует учитывать и то, что у наших бывших больных уровень здоровья ниже, чем у их здоровых сверстников, – операция, химиотерапия, лучевая терапия вызывают отдаленные последствия. Так что очевидно: актуальность детской онкологии лежит не только в плоскости фундаментальной медицины, это прежде всего важная социальная проблема.

– В чем специфика именно детской онкологии?

– Злокачественные заболевания у детей встречаются не так часто, как у взрослых: в структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями на долю детей приходится 2% (3,5–4 тыс.). Но в структуре детской смертности в развитых странах (я имею в виду те страны, где дети не погибают от инфекций или других социально-экономических причин, в том числе по причине отсутствия нормальной системы здравоохранения) злокачественные опухоли – одна из главных причин летальности.

Среди клинических особенностей детских опухолей прежде всего можно назвать их позднюю диагностику. Причин тому много: высокая биологическая активность опухолевых клеток и быстрый рост опухоли, часто скрытое течение болезни, отсутствие специфических ранних

симптомов, негативизм ребенка в сочетании с отсутствием онкологической настороженности у педиатров – более 70% больных поступают в III–IV стадиях и с большой опухолевой массой.

Серьезно отличается и структура злокачественных опухолей у детей. Чаще всего нам приходится сталкиваться с лейкозами – около 40%. Среди них наиболее распространен лимфобластный лейкоз – 85% всех лейкозов. На втором месте идут опухоли центральной нервной системы – 22–24%. К сожалению, в нашей стране мало хороших нейрохирургических клиник, тем более детских, поэтому по этим формам детского рака статистика не в полной мере отражает реальную ситуацию. Нередко ребенок попадает к нейрохирургу с таким размером опухоли, что врач уже ничего не может сделать, соответственно, не проводится биопсия, и в итоге неизвестно, от какой формы рака погиб ребенок.

На третьем месте по распространенности находятся лимфомы. Затем следуют опухоли костей, нефробластома, саркомы мягких тканей и более редкие заболевания – опухоли половой сферы, щитовидной железы.

– Насколько постоянна эта структура? Наблюдается ли рост детских злокачественных заболеваний?

– В спектре онкологических заболеваний быстрых перемен не происходит. Это не вирус гриппа, который мутирует каждый год. Количественные темпы роста заболеваемости – очень медленные, статистика фиксирует около 1% в несколько лет. Но, скорее всего, это связано не с фактическим ростом заболеваемости, а с улучшением диагностики и совершенствованием статистики. Если мы начинаем пересматривать гистологические материалы больных, которые лечились 20 лет назад, с позиций современных представлений и новых методов исследований, получаются достаточно серьезные расхождения. Безусловно, нынешние технологии и знания врачей позволяют

ставить более точные диагнозы. Впрочем, я допускаю, что такие факторы, как химические, биологические и физические загрязнения окружающей среды, могут иметь неблагоприятное воздействие на эпидемиологическую обстановку. В любом случае можно говорить о том, что спектр рака у российских детей близок к средневропейскому или американскому (для белого населения).

Видите ли, проблема еще и в том, что каждый раз, выходя на более высокий уровень непонимания проблемы, исследователи решают сугубо технические или практические задачи: к примеру, 30 лет назад у нас в отделении излечивалось 46% больных, а сегодня – 82%. Думаю, и это не предел. Тем не менее сам процесс, лежащий в основе онкологических заболеваний, еще не вполне понятен специалистам. Поймет ли человечество суть рака, избавится ли от него навсегда, я не знаю. Почему тот или иной ребенок заболевает той или иной формой рака, почему пациенты выздоравливают, вернется ли рак или нет – на эти вопросы вам не ответит ни один серьезный доктор. Будем надеяться, что в будущем это сможет молекулярная биология.

– Тем не менее уже сейчас онкологи успешно лечат в том числе лейкозы – наиболее часто встречающиеся у детей опухоли?

– По причине высокой распространенности это заболевание имеет одну из самых серьезных фундаментальных программ исследований. В то же время, как я себе это представляю, здесь ожидается самый медленный прогресс. А все потому, что имеющиеся результаты уже настолько хороши (до 85% излечения), что ввести новый компонент в терапию крайне сложно, тем более что по новой технологии надо пролечить около 400 больных и затем 5 лет их наблюдать. Однако новое, конечно, есть. Так, появились более четкие критерии ремиссии. Минимальная остаточная болезнь определяется на уровне, когда в крови выявляется



одна больная клетка на миллион здоровых. Появляются новые эффективные препараты, более дифференцированной и индивидуальной становится программа лечения больных.

Надо отметить, что у нашего центра есть одна серьезная особенность. К нам попадают, как правило, только самые сложные и тяжелые больные, дети, которым отказано лечение по месту жительства. Мы ведем серьезные клинические научные исследования, многие из которых уникальны. Например, буквально на днях мы начали новый протокол по лечению больных с хроническим миелолейкозом с применением нового американского препарата. Заметьте, даже в США он еще не применяется для этих целей, а мы уже видим у нашей девочки потрясающий эффект: на четвертый день начала терапии количество бластных клеток в крови уменьшилось в 40 раз.



– Сколько трансплантаций выполнено в вашем отделении? Как решается столь актуальная проблема доноров?

– Мы провели более 300 трансплантаций. Однако хотелось бы заострить внимание не на наших достижениях, а на проблемах трансплантологии. Судите сами: менее чем 30% больных, нуждающихся в проведении аллогенной трансплантации, имеют родственного совместимого донора. У половины из оставшихся больных есть шанс найти совместимого донора в Международном регистре (включает более 6 млн добровольцев), но учитывая длительность этого поиска, треть из них рецидивируют еще до начала процедуры трансплантации, ведь при миелобластном лейкозе трансплантация необходима в течение месяца. Вот актуальность проблемы. А если учесть российские особенности – отсутствие реально работающего всеобъемлющего регистра доноров и малочисленность семей (фактор, уменьшающий вероятность нахождения необходимого донора среди ближайших родственников), – становится

понятной острота проблемы для россиян. В этой связи уже более пяти лет в нашем отделении ведется работа по совершенствованию методики трансплантации клеток от частично-совместимых родственных доноров. Таким донором для ребенка может быть один из родителей. Подобный вид трансплантаций проводится в нескольких десятках центров в мире. Скажу без ложной скромности: у нас накоплен уникальный материал, которому нет аналогов в мире. Мы доказали принципиальную возможность трансплантации такого типа без проведения дорогостоящих методик очистки трансплантата от иммунокомпетентных клеток донора. Мы добились мощного противоопухолевого эффекта этой трансплантации, не связанного с химиотерапией. Использование феномена «трансплантат против опухоли» позволяет разрабатывать принципиально новое направление в лечении ранее инкурабельных онкологических больных и решать вопросы создания противоопухолевых вакцин. Так что одной проблемой стало меньше.

Возможно, это прозвучит неожиданно, но я скажу: в последние годы мы стали реже проводить трансплантации. Если раньше из 100 больных с острым лейкозом такую операцию делали 15% больных, то сейчас только 2%. Вы спросите, почему? Отвечу: мы стали лучше лечить. К тому же не стоит забывать: трансплантология – это высокотехнологичная область медицины, а значит, и очень дорогая. Одна трансплантация стоит примерно столько же, сколько лечение 10 первичных больных. Я – за разумный подход и правильную расстановку акцентов: если хорошо лечить первичную опухоль у детей, придется делать меньше трансплантаций.

– А что происходит с вашими подростками пациентами, когда они переходят под наблюдение «взрослых» специалистов?

– Увы, опухоли не смотрят в паспорт подростка и сохраняют свою детскую специфичность, с которой «взрослый» онколог мало знаком. В отечественном здравоохранении все четко и формально: педиатр лечит детей,

Онкология



«взрослый» специалист – взрослых. Сквозь эти бюрократические препоны не пройти – ни один заведующий детским отделением не может положить к себе подростка, в том числе и с детской опухолью. С этой же проблемой десять лет назад столкнулись в США. Решали ее при помощи специальной онкологической программы «Потерянное поколение».

Наш онкологический центр, пожалуй, одно из немногих учреждений в России, где, обратив внимание на эту проблему, нашли возможность ее решить: лечить и взрослых, и детей в одном учреждении. Благодаря этому подходу сегодня я могу положить в детское отделение человека любого возраста – при условии, что его опухоль по научным представлениям должна лечиться детскими программами. Разумеется, если у ребенка редкая для его возраста «взрослая» форма рака, его оперируют «взрослые» хирурги, химиотерапию назначают «взрослые»

химиотерапевты... Чрезвычайно важно, чтобы терапия больных была оптимальной.

– Если опустить онкологическую специфику, насколько сложно работать с детьми?

– Мне часто задают этот вопрос мои коллеги, работающие со взрослыми. Мне же сложнее работать с их пациентами. Дело в том, что дети абстрагируются от болезни. Помню, когда начинал работать в онкологии, у нас не было пациентов со злокачественными опухолями, все имели диагноз «полипы». Ну не мог советский онколог сказать пациенту, что у него рак. А вдруг он после этого не захочет жить? Сегодня все больные знают свой диагноз, их глаза буквально кричат о страхе перед болезнью. У детей это происходит не так. В этом смысле с ними, на мой взгляд, работать легче, несмотря на то что я им честно говорю: как протекает заболевание, какой будет

следующий этап лечения, что произойдет в результате лечения, что может произойти, если лечение будет неэффективным. И еще одно отличие: подавляющее большинство наших пациентов действительно излечиваются.

– Вы много работаете с зарубежными коллегами. Насколько велико различие отечественной детской онкологии и зарубежной?

– Если сравнивать по результативности, например, с США, думаю, сегодня в России есть 2–3 вполне сопоставимые по уровню клиники. Говоря же о ситуации в России, такой многофакторный, многоплановый госпиталь, как ГУ РОНЦ им Н.Н. Блохина, в нашей стране только один. Так, Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург) специализируется на трансплантации. Хотя операций по трансплантации Горбачевский центр делает боль-

Справка

Сегодня детское отделение трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН занимает лидирующие позиции по количеству трансплантаций и курсов высокодозной химиотерапии у детей с солидными новообразованиями.

За 20 лет здесь разработаны уникальные способы лечения многих форм детского рака. Огромный опыт накоплен при прогностически неблагоприятных саркомах Юинга (метастатической и местнораспространенной) – более 60% детей, считавшихся еще 10 лет назад неизлечимыми, в этом отделении выздоравливают.

Ведутся работы по совершенствованию программ терапии для больных нейробластомой из групп высокого риска. Предлагаемая методика иммунотерапии на основе трансплантации от родственного донора позволяет надеяться на преодоление неблагоприятных факторов прогноза и улучшение выживаемости у этой группы больных.

Еще одно направление – высокодозная химиотерапия с ауто трансплантацией – успешно применяется в рамках научных протоколов при рецидивах лимфомы Ходжкина, прогностически неблагоприятных вариантах и рецидивах ретинобластомы, саркоме Юинга высокого риска, опухолях ЦНС. Дифференцированный подход к больным позволяет сузить показания для лучевой терапии, улучшив качество жизни и снизив риск развития локальных вторичных опухолей.

С 1996 г. 90% аутологичных и 100% аллогенных трансплантаций производится с применением стволовых клеток периферической крови. Использование их в качестве трансплантата позволяет существенно сократить время пребывания больного в условиях стерильной палаты и уменьшить риск инфекционных осложнений. Накоплен уникальный опыт мобилизации и сбора стволовых клеток из периферической крови, в том числе у детей младшего возраста. Сегодня в отделении ведутся активные исследования, направленные на разработку оптимальных режимов кондиционирования, профилактики и лечения болезни «трансплантат против хозяина», поиска альтернативных источников стволовых клеток. В год здесь выполняется около 30 трансплантаций костного мозга.



ше, московский Институт детской онкологии и гематологии проводит все виды терапии: нейрохирургические и органосохраняющие операции, химиотерапию, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, иммунотерапию – словом, мы работаем так, как это принято в очень крупных западных центрах. На уровне мировых стандартов мы и с точки зрения получения результатов на выходе. Правда, к сожалению, я не уверен, сохранится ли это положение дел через 10–15 лет. Боюсь, как бы не сыграло свою негативную роль длительное и серьезное недофинансирование фундаментальных исследований, системы постоянного обучения специалистов. Для сравнения: в США на вооружение и на здравоохранение выделяются равные денежные средства – около 600 млрд долларов.

– На декабрьской Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование организации онкологической помощи населению РФ» министр здравоохранения и социального развития Т.А. Голикова рассказывала о значительном увеличении финансирования онкологии после ее включения в национальный проект «Здоровье».

– Вопрос не только в том, чтобы выделить кучу денег, надо еще понять, чего мы от здравоохранения хотим, как должна быть организована медицинская помощь. Например, сегодня государство планирует обеспечить чуть ли не все больницы компьютерными томографами, считая, что таким образом оно развивает медицину вообще и онкологию в частности. А кто будет работать с этими томографами? Не лучше ли обеспечить пациенту проезд и нормальное проживание в специализированном медицинском центре, где создана инфраструктура, работают высококвалифицированные профессионалы? Любая медицина – это люди: с одной стороны – пациенты, с другой – врачи. Необходимо сделать так, чтобы и тем, и другим было хорошо, а уже потом считать, сколько и куда нужно поставить

томографов. К слову, если посмотреть результаты хороших онкологических программ до появления компьютера и после, разница в результатах лечения составит лишь 1%. Надо понимать, что первично, а что вторично.

– Пациент будет доволен, если его эффективно лечит высококвалифицированный специалист...

– Именно. Как я уже говорил, современная онкология – наукоемкая и высокотехнологичная отрасль. Она требует от врача первоклассного образования и постоянного обновления знаний. На мой взгляд, врач любой специальности, не знающий английского языка, не читающий англоязычную литературу, не участвующий в международном сотрудничестве, крайне редко бывает хорошим специалистом. Современная медицина – наука трансконтинентальная, требующая от врачей и медицинских сестер высокоинтеллектуального уровня, от власти – создания условий для этого развития и адекватного финансирования современного образования. В нашей же стране по-прежнему сохраняется представление о том, что здравоохранение – это страховая карточка, больничный лист из бесплатной поликлиники и доступные ремантадин с арбидолом.

Приведу пример: чтобы стать детским онкологом, выпускнику медицинского института надо окончить ординатуру по педиатрии, что предполагает два года жизни на стипендию размером 2000 рублей в месяц. Я крайне удивился, узнав, что милиционер, обучающийся в течение года езде на лошади, получает 30 тыс. рублей ежемесячно. Комментарии излишни? Вернемся к нашему онкологу. После окончания ординатуры по педиатрии он должен пройти ординатуру по детской онкологии – еще 2 года. Причем по нашим законам вторая ординатура – платная. А если он захочет стать кандидатом наук? Еще три года со стипендией 2300 рублей. Потом работа и «достойная» зарплата в 12 тыс. рублей. К слову,

медицинская сестра в центре трансплантации получает 10 тыс. рублей! При таком «богатстве» где брать деньги на командировки, на стажировки, на участие в международных симпозиумах, на подписку международных журналов? Сколько же можно использовать голый энтузиазм?

Справедливости ради, в нашем отделении положение не столь плачевное. Во время учебы в США я наладил хорошие связи, которые теперь позволяют работающим у нас врачам пройти хорошую стажировку. Мы работаем с фармакологическими компаниями, ведем международные клинические исследования, официально включены в новейшие программы. Это дает нам авторитет в профессиональных кругах и привлекает иностранных пациентов. У нас лечатся больные из Украины, Азербайджана, Казахстана, Болгарии. Мы делаем то же, что в Израиле и Германии, но дешевле и ничуть не хуже, по тем же протоколам. До сих пор это помогало решать наши финансовые проблемы. Но сегодня эти больные есть, а что будет завтра?

Не хотелось прощаться с героем интервью на этой невеселой ноте. Казалось бы, специалист такого уровня в любой престижной зарубежной клинике будет принят с радостью. Что же его держит в стране, где по-прежнему приходится бороться за очевидное? Но доктор Менткевич сам поставил оптимистическую точку в нашей беседе, ответив на мой риторический, так и не заданный вопрос:

– Знаете, для родителей наших подопечных преодолеть Сахару часто бывает значительно приятней и проще, чем перейти на эту сторону Каширского шоссе... Проходят годы... Вдруг тебя окликает молодой человек: «Привет, дядя Юра». В нем уже невозможно узнать бывшего пациента, только глаза говорят, что если бы не врачи моего отделения, эта встреча никогда бы не состоялась. ☺

Беседовала
Наталья ТОКАРЕВА

Онкология

В России создано «Национальное гематологическое общество»

На производственном совещании Научно-исследовательской группы гематологических центров России, проведенном при поддержке НП «Здоровое будущее», было объявлено о создании Некоммерческого партнерства содействия развитию гематологии «Национальное гематологическое общество» и его регистрации в Минюсте России.

Целью «Национального гематологического общества» является содействие развитию гематологии и трансплантации стволовых клеток крови, создание единого научного, клинического, информационного и юридического пространства в области медицины высоких технологий, объединяющего работу гематологических и трансплантационных исследовательских центров РФ. В ходе совещания под председательством заместителя директора по научной работе Гематологического научного центра РАМН, директора НИИ трансплантации костного мозга и молекулярной гематологии Валерия Григорьевича САВЧЕНКО, а также директора Института детской гематологии и трансплантологии Бориса Владимировича АФАНАСЬЕВА было принято решение о необходимости оказывать содействие в ускорении процесса утверждения приказа по гематологической службе и трансплантации костного мозга.

Участники совещания обсудили целесообразность рассматривать гематологию как единую специальность. Дело в том,

что в настоящее время она искусственно разделена на две составляющие, требующие разных принципов сертификации (общая гематология и онкогематология). Кроме того, были обсуждены пути решения организационных трудностей в гематологических отделениях областных больниц и гематологических отделениях на базе онкологических диспансеров. Было подчеркнуто: не должно быть отдельных региональных стандартов лечения, профессиональному экспертному сообществу следует разработать стандарты, единые по всей РФ.

В ходе встречи также были рассмотрены проблемы сертификации трансплантации гемопоэтических клеток, которая в настоящее время рассматривается в рамках трансплантации органной, как хирургическая специальность; проблемы финансирования аллогенной трансплантации костного мозга, лечения осложнений и выделения бюджетных средств на такие исследования, как иммунофенотипирование, молекулярно-генетический мониторинг.

Обсуждалась необходимость создания национальной программы типирования неродственных доноров, объединение уже существующих банков и регистров, содействие в создании законодательной базы по сотрудничеству с мировым регистром и вопросы оплаты и транспортировки биологических образцов. Кроме этого, присутствующие отметили важность развития молекулярно-генетических лабораторий, работающих в области гематологии, онкогематологии и трансплантации костного мозга, обсудили вопросы взаимодействия с международными гематологическими ассоциациями (Европейской и Американской гематологическими ассоциациями), а также с зарубежными исследовательскими группами по лечению заболеваний системы крови.

Был сделан акцент на проблеме «квотирования» – существующее в настоящее время дискретное финансирование недостаточно эффективно, так как в гематологии успех обеспечивается непрерывностью программной терапии – длительного периода, в ряде случаев многолетнего и требующего ежемесячного предоставления квот. Если очередной курс лечения не начать вовремя, может сформироваться устойчивая к лечению опухоль и все ранее проведенное лечение сведется на нет. Нарушение программного лечения однозначно обрекает больных на фатальный исход.

Источник: агентство «НестЛайн»

Теперь можно обнаружить одну раковую клетку среди миллиона здоровых

Американские ученые предлагают новый метод анализа крови, который позволит обнаруживать единственную раковую клетку из миллиона здоровых.

В его основе – микрочип, напоминающий предметное стекло микроскопа с огромным количеством микроиглолек, которые покрыты клейким веществом, способным захватить и удержать раковые клетки при прохождении крови через чип.

Разработчики новой методики – специалисты компании Johnson&Johnson, работавшие в сотрудничестве с исследователями из Massachusetts General Hospital

и компании Veridex, – уверены, что этот тест поможет диагностировать многие виды рака, и прежде всего молочной железы, простаты, толстой кишки и легких. «С помощью новой технологии мы сможем контролировать опухолевые клетки и изучать их биологию. Использование информации, содержащейся в них, позволит нам в клинических условиях найти инструменты, помогающие подобрать правильное и своевременное лечение раковых заболеваний, а также контролировать реакцию пациентов на применяемое медицинское воздействие», – считают ученые.

Источник: www.subscribe.ru





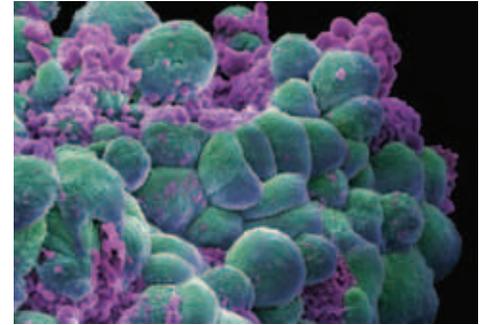
«Школа пациентов»: жизнь после рака

В Москве состоялась очередная «Школа пациентов» для женщин с диагнозом «рак молочной железы». Межрегиональное общественное движение «Движение против рака» (www.rakpobedim.ru) и Некоммерческое партнерство «Равное право на жизнь» (www.ravnopravo.ru) провели «Школу пациентов» по теме «Рак молочной железы. Медицинская реабилитация больных раком молочной железы». Участники получили возможность узнать от практикующих врачей, известнейших специалистов об особенностях злокачественных опухолей и познакомиться с передовыми методами лечения.

Значительное время встречи было посвящено реабилитации, антистрессовым методам и профилактике депрессий. Так, модераторы мероприятия акцентировали внимание пациентов-участников на том, что рак – мультифакторное заболевание. В частности, было озвучено, что онкологические заболевания и их лечение тесно связаны с такими понятиями, как стресс, изменение привычного образа жизни, ухудшение душевного здоро-

вья и снижение физической активности. Примером тому стали исследования, доказывающие, что системный подход к раку более эффективен, нежели только медицинский физикальный.

Актуальность мероприятия и его практическую помощь для пациентов подчеркнуло активное участие в нем членов Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре. Участникам разъяснили положения законов



о правах пациентов, порядке и правилах обеспечения лекарственными средствами онкологических больных. Были раскрыты до мелочей и ряд иных важных для пациентов юридических аспектов, связанных с защитой их прав в отношении трудовой деятельности, увольнения, временной нетрудоспособности и других сфер жизнедеятельности.

Источник: агентство Creatoric

Представлены новые данные исследования II фазы препарата GA101 компании «Рош»

Компания «Рош» (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) объявила о новых данных исследования II фазы, касающихся эффективности нового терапевтического антитела GA101 (RG 1759) при рецидивирующих и устойчивых к терапии формах неходжкинской лимфомы (НХЛ) – распространенного вида злокачественных заболеваний крови.

GA101 – это первое глико-инженерное гуманизированное моноклональное антитело II типа к молекуле CD20 на поверхности лимфоцитов, которое было создано специально для деструкции злокачественных В-клеток путем активации апоптоза, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и активации комплемента.

При применении GA101 были получены многообещающие результаты по показателям ответа у пациентов с очень плохо поддающимися лечению формами агрессивной и индолентной НХЛ, у которых несколько видов предшествующей терапии не давали результата. Данные были представлены на 52-й Ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH) в Орландо, штат Флорида. Представленные данные по эффективности получены в двух исследованиях II фазы по подбору дозы у пациентов с агрессивной и индолентной НХЛ.

В первом исследовании II фазы пациенты с агрессивной НХЛ (абстракт № 2878) ранее получали в среднем 3 вида терапии, и у 63% из них отсутствовал ответ или имелось прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после применения режимов, включавших стандартные дозировки Ритуксана/Мабтеры. Примерно 30% таких пациентов ответили на терапию GA101 (11 пациентов из 40 (24%) в когорте с дозой GA101 400 мг и 32% в когорте 1600/800 мг). Для пациентов, у которых более не наблюдался ответ на терапию, включавшую стандартные дозировки Ритуксана/Мабтеры, показатель ответа на терапию GA101 в когорте 1600/800 мг составил 25%.

Во втором исследовании II фазы пациенты с рецидивирующими и устойчивыми к терапии индолентными НХЛ (абстракт ASH № 2868) ранее получали в среднем 3 вида терапии, и у 55% из них отсутствовал ответ или имелось прогресси-

вание заболевания в течение 6 месяцев после применения режимов, включавших стандартные дозировки Ритуксана/Мабтеры. В популяции значительно предлеченных пациентов с индолентными НХЛ ответ на терапию GA101 был получен у 55% с многообещающими показателями выживаемости без прогрессирования, составившей 11,3 месяца в когорте 1600/800 мг (в когорте 400 мг показатель ответа составил 17%, а медиана выживаемости без прогрессирования – 6 месяцев). Для пациентов, у которых не было ответа на терапию, включавшую стандартные дозировки Ритуксана/Мабтеры, показатель ответа на терапию в когорте 1600/800 мг составил 50%.

«Мы рады поделиться новыми данными исследования II фазы GA101 на конференции ASH, – сказал доктор Хал БАРРОН (Hal BARRON), руководитель международного направления по разработке лекарственных препаратов и главный медицинский советник компании «Рош». – Результаты исследования GA101 в группе пациентов с устойчивыми к терапии формами НХЛ обнадеживают, в будущем мы ожидаем появления дополнительных данных из обширной клинической программы по разработке GA101».

Источник: компания «Рош»

Колоноскопия: брак более 7%

Колоноскопия – один из скрининговых методов выявления рака толстой кишки, занимающего второе место по смертности у онкобольных в США. В ходе исследования д-р Harminder SINGH и его коллеги из Манитобского университета в Виннипеге (Канада) проанализировали 5000 случаев рака, выявленного с помощью колоноскопии.

Выяснилось, что при колоноскопии, проведенной за 6–72 месяца до постановки диагноза «рак толстой кишки», было пропущено около 8% случаев (или один случай из каждых 13). У женщин рак при колоноскопии не выявлялся на треть чаще, чем у мужчин, а врачи общей практики пропускали рак на 60% чаще, чем специалисты-гастроэнтерологи. Главное, что позволит снизить число ошибок при диагностике рака толстой

кишки методом колоноскопии, считают исследователи, – это отличное владение врача техникой исследования. Но и пациенты могут внести свой вклад в повышение точности диагностики. «Для этого необходимо строго следовать инструкциям по очистке кишечника перед исследованием», – отмечает д-р Singh.

Источник: компания «Солвей Фарма»

Когда начинать химиотерапию?

Задержка лечения пациента с рецидивом рака яичников может продлить больному жизнь.

Ученые из британского Медицинского исследовательского совета и Европейской организации по исследованиям и лечению рака наблюдали 1442 женщин с диагнозом «рак яичников» в период ремиссии. Пациентки по просьбе врачей регулярно сдавали анализы крови на наличие белка СА125, указывающего на данный вид рака, но при этом им не сообщались результаты. Когда анализы крови показали врачам, что уровень белка начал расти, часть женщин они сразу же вернули на лечение в клинику, а в другой группе не начинали терапию до появления явных физических симптомов (боль в животе, его вздутие и др.).

Результаты исследования выявили следующее: средняя продолжительность жизни женщин, лечение которых было отложено, составила 27,1 месяца, а тех, чье лечение начиналось по анализу крови, – 25,7 месяцев. Ученые предполагают: это связано с тем, что раковые клетки после химиотерапии, как правило, к ней очень устойчивы. При отсроченном начале лечения их чувствительность повышается, и, соответственно, повышается эффективность лекарственной терапии.

Источник: www.medicine.newsru.com



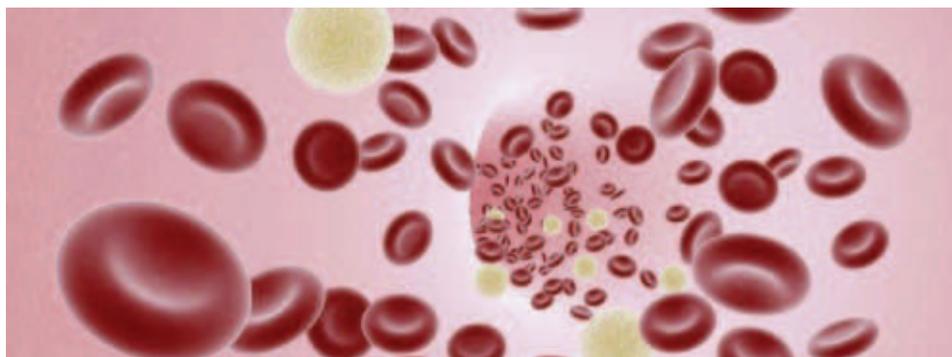
Новые генетические мутации, ведущие к раку груди

Обеспечить высокую точность диагностики рака молочной железы генетическими методами, даже на наиболее ранних стадиях развития заболевания, – задача ученых. Сегодня генетическая диагностика этого заболевания проводится на основе мутаций генов BRAC1 и BRAC2 и еще восьми генетических мутаций, значение которых достаточно низкое.

Между тем, исследования ученых по поиску иных мутаций, указывающих на возможность развития рака молочной железы, еще не известных современной науке, активно продолжается. Среди этих исследователей и профессор Эйтан ФРИДМАН из Генетического института медицинского центра «ШИБА» (Израиль).

В рамках его нового исследования с использованием инновационной технологии проводится проверка всего человеческого генома (23 тыс. генов). Причиной, заставившей профессора начать эту работу, стали результаты его прошлых изысканий, связанных с анализом генетического материала женщин, больных раком молочной железы, которые принадлежали к разным этническим группам. Именно тогда он предположил, что не существует одинаковых генов и генных мутаций этого вида рака. Результатом предыдущего исследования стало и открытие доктором Фридманом нескольких ранее не известных онкологам генетических вариаций, ведущих к раку молочной железы.

Источник: www.med.israelinfo.ru





Иммунная система – «убежище» раковых клеток

Исследователи из США считают, что опухолевые клетки находят «убежище» от химиотерапии в иммунной системе человека, поэтому действие новых лекарственных средств должно быть направлено именно на него.

Исследователи из Массачусетского технологического института лечили подопытных мышей, больных лимфомой Беркитта, доксорубицином – стандартным химиотерапевтическим средством – опухоль заметно уменьшилась в размере. Затем ткани мышей были обстоятельно исследованы, и результаты заставили ученых сделать неожиданные выводы. «Чтобы проанализировать воздействие химиотерапии на специфические ниши, в которых находят “убежище” опухолевые клетки, мы получили культуры клеток основных органов лимфатиче-



ской системы – лимфоузлов, вилочковой железы, селезенки и костного мозга. Большая часть этих органов оказалась “чистой”, но в вилочковой железе раковых клеток обнаружилось больше, чем до химиотерапии», – комментирует ре-

зультаты один из авторов исследования Michael NEMANN.

Ученые предполагают, что именно вилочковая железа (вырабатывает Т-лимфоциты) защищает от действия токсинов незрелые опухолевые клетки, которые позже дают начало новым опухолям. Это предположение объясняет и результаты предыдущих опытов, показавших, что у мышей с плохо развитой вилочковой железой выживаемость при заражении лимфомой Беркитта была выше, чем у обычных лабораторных грызунов. «Эффективная лекарственная терапия рака должна не только уничтожить раковые клетки, но и включать компонент, блокирующий сигналы на их выживание, – считает М. Неманн. – А средства, имеющиеся в распоряжении врачей сегодня, не способны снять эту защиту». Впрочем, работает ли этот механизм у человека так же, как у подопытных мышеч, ученые еще не доказали.

Источник: www.abbottgrowth.ru

Найден новый маркер злокачественных опухолей

Рецептор гормона, обычно относящийся к органам репродуктивной системы, был выявлен в различных злокачественных опухолях.

Исследователи из Медицинской школы Синай в Нью-Йорке вместе с французскими правительственными учеными в ходе исследования оценили образцы раковых тканей, взятые у 1336 пациентов с 11 распространенными видами рака (рак простаты, груди, толстой кишки, поджелудочной железы, легких, печени и яичников).

Анализ показал, что в клетках кровеносных сосудов всех опухолей присутствует рецептор фолликулостимулирующего гормона (ФГ). Надо отметить, что в здоровом организме он обнаруживается только в органах репродуктивной системы, к тому же в значительно меньшем количестве (у женщин участвует в контроле и производстве менструального цикла и производстве яйцеклеток, а у мужчин – в производстве спермы).

Исследователи предполагают, что подобная активизация рецептора ФГ

связана с передачей сигнала протеина, стимулирующего рост кровеносных сосудов, включая сосуды в опухоли. Заблокировав действие ФГ, по их мнению, можно будет затормозить передачу сигналов протеина.

«Агенты, делающие опухоль видимой, связанные с новым маркером, можно вводить в систему кровеносных сосудов. Это поможет врачу увидеть, есть ли опухоль, даже в самой ранней стадии, используя МРТ, позитронную эмиссионную томографию или ультразвук. А лекарства нового поколения смогут заблокировать поступление крови к ней, тормозя формирование кровеносных сосудов, блокируя кровоток за счет коагуляции или разрушая уже существующие кровеносные сосуды», – комментирует открытие руководитель исследования Аурелиан РАДУ.

Источник: www.medlinks.ru





НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Мобилизация и сбор периферических гематопоэтических стволовых клеток у детей: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Д.м.н. И.С. ДОЛГОПОЛОВ

Большинство злокачественных новообразований у детей высокочувствительны к химиотерапии (ХТ). Именно благодаря введению в схемы лечения цитотоксических препаратов за последние три десятилетия достигнут существенный прогресс в детской онкологии.

Общая выживаемость среди педиатрических онкологических больных, едва достигавшая уровня 15–20% в начале 1970-х, к середине 1990-х гг. превысила 70-процентный рубеж, а в настоящее время колеблется в пределах 75–80% [1]. Но если использование ХТ в стандартных дозах привело к значительному улучшению результатов лечения в детской онкологии в целом, то у больных с метастатическими опухолями и неходжкинскими лимфомами прогноз заболевания оставался весьма пессимистическим до начала 1980-х гг. Тогда использование интенсивных комбинированных режимов химиотерапии в дозах, превышавших стандартные на порядок, произвело революцию в лечении лимфомы Беркитта и беркиттоподобных лимфом. Показатели безрецидивной выживаемости выросли с 15 до 92% [2]. Что касается больных с IV стадией нейробластомы, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы и больных с рецидивными или резистентными опухолями, высокодозная химиотерапия (ВХТ) не способствовала улучшению отдаленного прогноза. Теоретической базой для дальнейшей интенсификации ХТ в этой

группе больных послужили работы E. Frei и соавт. (1979), которые установили существование феномена «доза – эффект» в опытах *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека [3]. Клиническое значение феномена «доза – эффект», как для монорежимов ВХТ, так и для комбинации препаратов, было показано в исследованиях II фазы. Результаты исследований явно свидетельствовали в пользу применения высоких доз препаратов, в первую очередь алкилирующих агентов, для достижения ремиссии у больных с опухолями из групп высокого риска. Однако, несмотря на высокий процент положительных ответов, длительная выживаемость оставалась крайне низкой при высокой токсичности терапии. Именно токсичность, а конкретно способность режимов ВХТ вызывать длительную, порой необратимую аплазию костного мозга, являлась преградой на пути дальнейшей эскалации доз и интенсификации лечения. Инструментом, позволившим преодолеть это препятствие и интенсифицировать ХТ в несколько раз, стала аутотрансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ГСК). Первые исследования

II фазы применения мелфалана с последующей трансплантацией ГСК у больных с нейробластомой и саркомой Юинга (1970–80-е гг.) дали обнадеживающие результаты. В дальнейшем исследовании II фазы были получены 55 и 81% положительных ответов у больных с нейробластомой IV стадии и рефрактерной к обычной ХТ саркомой Юинга соответственно [4]. В 1970-е единственным, а в 1980-е гг. основным источником аутологичных ГСК являлся костный мозг (КМ) больного. Однако постепенно ситуация стала меняться, и к началу 1990-х гг. специалисты все большего числа центров трансплантации стали отдавать предпочтение клеткам, получаемым из стволовых клеток периферической крови (ПСК) (рис. 1) [5]. Периферическая кровь как источник стволовых клеток имеет ряд преимуществ перед костным мозгом. Во-первых, забор ПСК осуществляется без проведения общей анестезии, вне оперблока. Во-вторых, методика забора ПСК применима для больных, у которых в силу тех или иных причин эксфузия костного мозга невыполнима (опухоль таза, облучение таза). В-третьих, забор ПСК можно повторять многократно, после каждого курса стандартной ХТ, и получать практически неограниченное количество ГСК, позволяющее осуществить несколько последовательных курсов ВХТ с последующей аутотрансплантацией. В-четвертых, применение ПСК для аутотрансплантации позволяет достоверно ускорить вос-



становление гемопоэза по сравнению с использованием костного мозга, уменьшить риск инфекционных осложнений и сократить срок пребывания больного в стационаре. В-пятых, в большинстве случаев контаминация материала опухолевыми клетками ниже при использовании ПСК [6].

Предположение, что клетки, сохраняющие способность к самообновлению, дифференцировке и делению, циркулируют в периферической крови в составе фракции лимфоцитов, было впервые высказано русским ученым А.А. Максимовым в 1909 г. на лекции в Берлине [7]. В 1962 г. J. Goodman и G. Hodson впервые ввели термин «стволовые клетки периферической крови». В это же время в опытах *in vitro* и экспериментально на животных было показано, что в крови циркулируют как истинные стволовые, так и полипотентные клетки, способные восстанавливать гемопоэз у летально облученных животных [8]. Содержание СК в крови у здоровых индивидов в норме чрезвычайно низкое и составляет приблизительно 0,1 клетки на 1 мкл, тогда как в костном мозге содержание стволовых клеток в 100 раз выше [9]. В подобных обстоятельствах периферическая кровь не может служить адекватным источником стволовых клеток. При некоторых физиологических и патологических состояниях количество циркулирующих СК резко увеличивается. Впервые в 1976 г. С. Richman и соавт. отметили: фаза выхода из цитопении, индуцированной циклофосфаном, сопровождается 10–50-кратным увеличением количества циркулирующих СК [10]. Однако далеко не всегда фаза выхода после ХТ протекает «безоблачно». Часто она сопровождается инфекционным синдромом, что в свою очередь замедляет восстановление гемопоэза и ухудшает качество сбора ПСК. При этом даже повышение уровня циркулирующих в крови ГСК в 10–30 раз (в самых благоприятных случаях) может быть недостаточным для получения адекватного материала.

С появлением колониестимулирующих факторов (КСФ) методика мобилизации видоизменяется. Публикуются работы, в которых мобилизация при помощи КСФ самостоятельно или последовательно с ХТ позволяет добиться увеличения количества циркулирующих СК до 370 раз (!) от исходного уровня и достоверно улучшить качество собираемого материала [9, 11]. К середине 1990-х гг. назначение КСФ становится обязательной процедурой перед проведением лейкафереза (ЛФ).

Среди довольно широкой гаммы цитокинов, представленной на

цитит® представляет собой рекомбинантный гликозилированный человеческий Г-КСФ (ленограстим). Очистка и молекулярное клонирование Г-КСФ были проведены в середине 1980-х гг., а первый рекомбинантный негликозилированный человеческий Г-КСФ – филграстим – был разрешен в США в 1991 г. для клинического применения у онкологических больных, получивших химиотерапию. Филграстим вырабатывается *E. coli*, состоит из 173 аминокислот, в отличие от природной молекулы Г-КСФ, которая подвергается O-гликозилированию

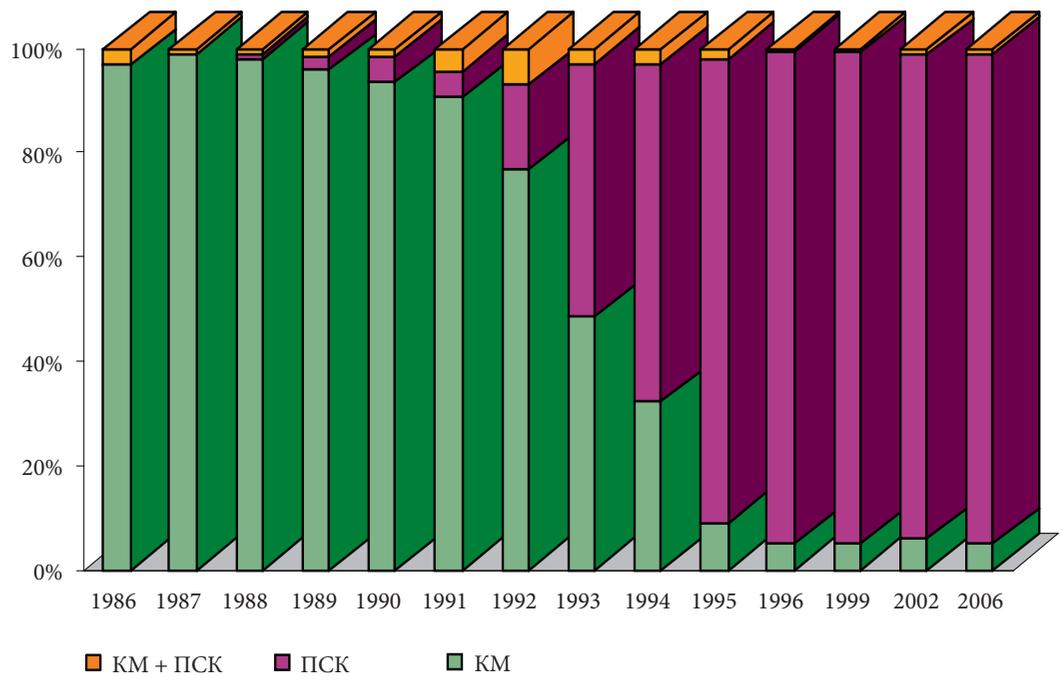


Рис. 1. Источники гематopoэтических стволовых клеток для аутологичной трансплантации (KM – костный мозг, ПСК – периферические стволовые клетки)

фармацевтическом рынке, в мобилизационных режимах применяются в основном гранулоцитарные колониестимулирующие факторы. В настоящее время в России зарегистрированы два оригинальных препарата Г-КСФ: Граноцит® компании «Шугаи Санофи-Авентис» (производство «Санофи Винтроп Индустрия», Франция); Нейпоген® компании «Ф. Хоффманн – Ля Рош». Отметим: Нейпоген® является рекомбинантным негликозилированным человеческим (рч) Г-КСФ (филграстим), а Грано-

в положении TR-133, не содержит углеводного остатка. В остальном – по аминокислотной последовательности и конформационной структуре – он практически идентичен природному Г-КСФ. ленограстим (Граноцит®) – высокоочищенный рекомбинантный протеин, состоящий из 174 аминокислот и гликозилированный в участке TR-133, – был зарегистрирован в Европе и Японии в 1993 г. Он продуцируется клетками яичника китайского хомячка, что позволило внедрить в струк-

туру молекулы углеводные цепи, идентичные таковым у молекулы природного Г-КСФ. **Таким образом, ленограстим (Граноцит®) в большей степени, чем филграстим, идентичен природному Г-КСФ**, однако клиническое значение этой модификации еще не установлено. Несмотря на доказательство того, что гликозилирование несущественно для биологической активности рчГ-КСФ [12], углеводный остаток действительно придает молекуле Г-КСФ большую стабильность, защищая цистеин-17-сульфгидрильную группу [13, 14].

Исследования *in vitro* многократно продемонстрировали более высокую активность ленограстима (более чем на 25% выше, чем у филграстима) [13, 15]. Согласно международным стандартам специфическая активность филграстима оценивается как 100 000 МЕ/мкг против 127 760 МЕ/мкг у ленограстима. Считается, что такая разница является результатом более низкой химической стабильности филграстима, которая приводила к снижению периода его полужизни в культуральной среде, и более высокой рН-устойчивостью гликозилированной молекулы ленограстима [15]. Все сравнительные исследования, проведенные у человека, были посвящены мобилизации стволовых клеток, однако их результаты не позволяли прийти к единому заключению. М. Noglund и соавт. установили, что в группе здоровых добровольцев при назначении ленограстима количество СД34⁺ клеток и гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц в периферической крови было на 25–30% больше, чем в группе с филграстимом [16]. При назначении ленограстима и филграстима в дозе 10 мкг/кг в крови здоровых добровольцев, получавших ленограстим, пик содержания СД34⁺ клеток на 6-й день стимуляции составил 104 +/- 38 СД34⁺/мкл против 82 +/- 35 СД34⁺/мкл в группе с филграстимом ($p < 0,0001$). Ретроспективный анализ результатов исследования 101 здорового донора, получавших ленограстим

($n = 51$) и филграстим ($n = 50$), проведенный группой итальянских исследователей, не показал достоверного различия в эффективности мобилизации СД34⁺ между двумя группами. Не была отмечена разница в частоте возникновения таких побочных эффектов, как костные, головные боли, тошнота, лихорадка и умеренная спленомегалия (более 2 см) [17]. Кроме того, М. Watts и соавт. сравнили плазменные концентрации Г-КСФ в 1-й день назначения и обнаружили, что уровни филграстима были достоверно выше, чем ленограстима [18]. Эти данные снова указывают на то, что снижение стабильности, которое сопровождается уменьшением эффекта филграстима *in vitro*, не отмечается *in vivo*. Однако сопоставление плазменных концентраций не всегда является хорошим показателем эффективности, поскольку концентрации препарата в плазме не всегда коррелируют с уровнем связывания его с рецепторами. Вот почему авторы исследования предполагают: более высокая активность Г-КСФ может достигаться другими механизмами, включая лиганд-рецепторное взаимодействие. В ряде исследований изучали мобилизацию стволовых клеток у больных, получавших химиотерапию, однако найти разницу между двумя препаратами не удалось [19, 20]. Таким образом, несмотря на то что ситуация *in vitro* вполне ясна, есть основания сомневаться в существовании разницы в активности ленограстима и филграстима *in vivo*. При этом необходимо учитывать: **чтобы добиться идентичных результатов при одинаковой продолжительности терапии обоими препаратами, филграстима потребовалось почти в три раза больше, чем ленограстима** [41, 16].

Стандартно рекомендованы дозы Г-КСФ от 5 до 10 мкг/кг (250–500 мкг/м²). Однако в клинической практике дозы могут широко варьировать – от 50 мкг/м² до 30 мкг/кг (более 1000 мкг/м²) и даже более 70 мкг/кг/д [21, 22]. Сверхмалые дозы (50 мкг/м²) эффективны только для предварительно не

леченных больных [23]. У остальных пациентов, прежде всего у детей, эффективны стандартные дозы. В рандомизированных исследованиях при сравнении доз 5 и 7, 5 и 10 мкг/кг Г-КСФ не обнаружено достоверной разницы ни в уровне ПСК в сепарате, ни в скорости восстановления гемопоэза после трансплантации полученного материала [24]. Следует отметить, что в аналогичных исследованиях у взрослых больных найдена прямая зависимость содержания СК в периферической крови от дозы гемопоэтических факторов роста (ГФР) [25, 26]. Количество публикаций, сравнивающих мобилизационную эффективность этих двух форм Г-КСФ, ограничено, однако в существующих на сегодняшний день рандомизированных исследованиях, проведенных как на больных, так и на здоровых донорах, достоверных различий выявлено не было [18, 19, 27, 28].

Проблема оценки качества собранного материала, с точки зрения обеспечения быстрого и длительного восстановления гемопоэза, является одной из основных в онкогематологии. Культуральные исследования ГМ-КОЕ утратили свою актуальность, поскольку их невозможно стандартизировать, а результаты, полученные в разных лабораториях, широко варьируют. Кроме того, учитывая 10–14-дневную длительность культивирования Г-КСФ, в этих исследованиях определяются только поли- и мультипотентные клетки. Измерение содержания в материале клеток, несущих на своей поверхности СД34⁺ рецептор, на поточном флоуцитометре – самый быстрый и достоверный на сегодняшний день метод определения количества собираемых гемопоэтических стволовых клеток и предсказания посттрансплантационной кинетики восстановления. Большинство исследователей считают, что минимальная для успешного проведения аутотрансплантации доза ГСК находится в пределах 2,0–2,5 x 10⁶ СД34⁺/кг в трансплантируемом материале, а оптимальная, обеспечивающая быстрое восстановление не только лейко-



цитов, но и тромбоцитов, превышает $5,0 \times 10^6$ СД34⁺/кг [26, 29].

Одним из основных был и остается вопрос, в какой момент следует начинать лейкоферез. Эта проблема актуальна, поскольку интервалы между началом циркуляции ПСК, их максимумом и возвращением к базовому уровню после мобилизационного режима чрезвычайно коротки и переменны. В течение нескольких дней циркулирующая в крови популяция меняется. Вначале преобладают стволовые и полипотентные клетки, которые в дальнейшем замещаются унипотентными и зрелыми клетками, непригодными для долговременной репопуляции. После того, как была показана корреляция между количеством СД34⁺ клеток, циркулирующих в периферической крови, и количеством СД34⁺ клеток в продукте ЛФ, мониторинг этих клеток становится наиболее информативным тестом для определения момента начала сеансов ЛФ [29, 30]. Пороговым считается уровень СД34⁺ клеток в периферической крови > 1% от всех моноядерных клеток или абсолютный уровень $\geq 10 \times 10^6$ /л СД34⁺ клеток [31, 32]. В случаях когда уровень СД34⁺ в крови не может быть определен в силу различных причин, можно использовать такие традиционные параметры, как количество лейкоцитов, тромбоцитов и моноцитов крови. Относительный моноцитоз после ХТ-индуцированной цитопении на фоне лейкоцитоза > $1,0 \times 10^9$ /л и быстрого повышения количества тромбоцитов указывает на период интенсивной циркуляции ПСК [33, 34]. J. Fernandez и соавт. (1993) отмечают, что максимальное количество СД34⁺ клеток в группе из 18 детей с различными злокачественными опухолями было собрано при уровне лейкоцитов периферической крови > 2×10^9 /л, тромбоцитов > 100×10^9 /л и быстром нарастании абсолютного и относительного моноцитоза крови у больных [35]. В исследовании, в котором участвовали 225 взрослых больных миеломой (у 40% из них ХТ продолжалась более 12 мес.), хо-

рошие сборы СД34⁺ клеток получены при восстановлении лейкоцитов > $0,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов > 50×10^9 /л [29]. На основании успешного сбора ПСК у 38 детей Y. Такае предлагает начинать ЛФ при быстром нарастании лейкоцитов > $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов > 150×10^9 /л и моноцитов > 10% [33]. В другом педиатрическом исследовании на 16 больных ЛФ предлагается начинать при подъеме лейкоцитов > $1,0 \times 10^9$ /л на фоне обязательного стабильного восстановления тромбоцитов > 70×10^9 /л [36]. Многие, но не все исследователи отмечают четкую корреляцию между количеством тромбоцитов и СД34⁺ клеток в периферической крови [29, 33, 34]. Использование КСФ в период восстановления гемопоэза у больных после химиотерапии несколько модифицировало критерии для начала сбора ПСК. Длительность лейкопении на фоне применения КСФ короче, а число ядерных клеток в периферической крови больше. Однако в формуле крови преобладают клетки гранулоцитарного роста различной степени зрелости, что отражает лишь частичное восстановление функций костного мозга. Таким образом, если для мобилизации ПСК используется ХТ с последующим применением одного из КСФ, то критериями для начала ЛФ должны служить восстановление по меньшей мере двух гемопоэтических ростков, а не одного миелоидного. Хотя не было проведено рандомизированных сравнительных исследований, большинство авторов признают комбинацию «ХТ + Г-КСФ» более эффективной, чем раздельное назначением ХТ и/или Г-КСФ [37]. По данным специалистов Европейской школы онкологов, назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в сочетании с химиотерапией вызывает в 10 раз больший прирост циркулирующих СК, чем назначение одного Г-КСФ [38]. По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ), 83% сеансов сепарации ПСК проводятся после комбинированной мобилизации ХТ + Г-КСФ. Химиотерапия, как

указано выше, может быть различной по длительности, сочетанию препаратов и способов их введения и во всех случаях должна быть эффективна в отношении опухоли. Традиционно Г-КСФ назначается на следующий день после окончания ХТ. Однако назначение цитокинов на Д + 3 и даже на Д + 6 при определенных условиях не отражается негативно на результатах сбора, зато снижает стоимость лечения [39].

В педиатрической практике выделение ПСК проводят на непрерывнопоточных сепараторах типа Baxter CS3000^{plus}, COBE Spectra или Frezenius; реже – на сепараторах с прерывистым потоком Haemonetics. Во всех сборах использован принцип разделения клеток по градиенту плотности при центрифугировании (гемопоэтические клетки-предшественники находятся в слое плотностью 1050–1066). Хотя серьезные рандомизированные исследования отсутствуют, а анализ литературных публикаций затруднен в связи с неоднородностью групп и различиями в критериях оценки, складывается впечатление, что технические отличия сепараторов не сказываются на количестве и качестве собранных ПСК. Однако есть один важный параметр, которым отличаются сепараторы, – экстракорпоральный объем. Он варьирует от 165 мл у COBE Spectra до 328 мл у Baxter CS3000^{plus}. Дело в том, что при работе сепаратора определенная часть крови донора находится в контуре аппарата, уменьшая таким образом ОЦК, что у детей с малой массой тела (менее 20 кг) существенно затрудняет проведение сеанса и может приводить к гиповолемии, гипотензии и увеличивать риск цитратной интоксикации.

С 1997 по 2009 г. в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проведено 580 сеансов сепарации ПСК у детей с солидными опухолями и гемобластомами после программной химиотерапии (у 86% пациентов) на фоне стимуляции кроветворения Г-КСФ. В 452 случаях использовался филграстим и в

128 случаях ленограстим¹. Стимуляция кроветворения Г-КСФ была начата отсрочено, в среднем на 14-й (10–26-й) день от начала ХТ в фазе выхода пациентов из аплазии кроветворения, как это было описано ранее [21]. Средняя доза Г-КСФ составила 5,3 (3,8–13) мкг/кг. Средний вес больных – 28 кг (10–62), средний возраст – 9,1 (1,1–28) лет. Проведено 52 сеанса сепарации у детей с весом менее 15 кг. Большинство больных было интенсивно предлечено и на момент первого сеанса сепарации получило 5 (1–19) курсов химиотерапии. Сеансы ЛФ проводились на сепараторах Baxter CS3000^{plus} и COBE Spectra через двухпросветный подключичный катетер в 96% случаев. Только у 4% больных (старшего возраста) нами использовался периферический доступ. Средний объем обработанной крови 148 (38–300) мл/кг. Среднее содержание ядерных клеток в сепарате, полученном за 1 сеанс, – 1,7 (0,6–24,8) × 10⁸/кг и СД34⁺ – 3,2 (0,005–32,1) × 10⁶/кг. При сравнении групп пациентов, получавших филграстим и ленограстим, не выявлено достоверной разницы в содержании СД34⁺ клеток в сепарате, в количестве сборов, необходимых для получения дозы СД34⁺ клеток 2,0–2,5 × 10⁶/кг, а также в частоте и выраженности побочных эффектов. Количество СД34⁺ клеток, собранных за 1 сеанс, составило 3,0 (0,005–28,7) × 10⁶/кг и 3,3 (0,02–32,1) × 10⁶/кг в группе филграстима и ленограстима соответственно (p = 0,89). Средняя суточная доза препарата составила 5,2 (3,8–10,4) и 6 (5,1–13) мкг/кг для филграстима и ленограстима соответственно (p = 0,11). Таким образом, по результатам анализа большой группы педиатрических больных можно сделать вывод о сравнимой эф-

фективности филграстима и ленограстима, применяемых для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

В нескольких международных исследованиях оценивалась способность ленограстима и филграстима увеличивать число гемопоэтических стволовых клеток в циркулирующей крови. С использованием подхода идентификации дозы (которая обеспечивала бы одинаковое число циркулирующих CD34⁺ клеток) было проведено исследование у 127 пациентов с лимфомой или миеломной болезнью. Чтобы в ходе цитафереза получить полноценный трансплантат, необходимо иметь 2,0 × 10⁶ CD34⁺ клеток / кг. Это количество клеток обеспечивает доза **Граноцита 263 мкг в сутки** – один флакон или в среднем 3,5 мкг/кг/сутки. Для достижения того же результата при одинаковой терапии потребовалась доза филграстима 10 мкг/кг/сутки, то есть почти в полтора раза больше, чем Граноцита [40, 41].

При использовании метода введения одинаковой дозы двух препаратов двум группам больных и измерения числа циркулирующих CD34⁺ клеток вводились равные дозы двух препаратов (10 мкг/кг, поскольку изучалась мобилизация клеток без химиотерапии), при этом при помощи Граноцита получали на 25% больше CD34⁺ клеток, чем при введении филграстима [16, 42]. Это особенно важно, если планируется цитаферез у больных, которым будет впоследствии проведена трансплантация стволовых клеток. Действительно, в процессе приготовления клеток для трансплантации большое значение имеет число сеансов цитафереза, учитывая стоимость каждого сеанса, не говоря уже о неудобстве, доставляемом пациенту.

Проанализировав данные литературы и результаты собственных исследований, в заключение следует отметить: применение Г-КСФ существенно улучшило результаты мобилизации и сборов гемопоэтических стволовых клеток для последующей аутологичной и аллогенной трансплантации во всех группах онкологических больных и у здоровых доноров. Несмотря на то что изучение различий эффективности гликозилированных и негликозилированных Г-КСФ продолжается, каждый из них имеет свои преимущества в клинической педиатрической практике. К преимуществам филграстима следует отнести его жидкую форму и возможность варьировать суточную дозу препарата у детей с малым весом при условии разделения флакона в асептических условиях аптечной больницы по назначению врача.

Отрицательной стороной является нестабильность филграстима в растворе в концентрации менее 5 мкг/мл и необходимость добавлять альбумин для повышения его стабильности. **Преимуществом ленограстима (Граноцит®) является его стабильность в растворе в любой концентрации, что позволяет вводить его внутривенно капельно без дополнительных сестринских манипуляций с готовым раствором. Это особенно важно у больных в посттрансплантационном периоде, когда подкожные инъекции препарата неоправданны в связи с тромбоцитопенией и риском инфицирования. Кроме того, исключается возможность сестринской ошибки при избыточном разведении препарата Г-КСФ, что может снизить его эффективность и негативно отразиться на результатах терапии.** ☺

¹ В России Граноцит (ленограстим) зарегистрирован для применения у взрослых:

- для сокращения периода нейтропении и связанных с ней осложнений у больных с немиелолипролиферативными новообразованиями, которым проводилась миелосупрессивная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга и находящихся в группе повышенного риска развития продолжительной выраженной нейтропении;
- для уменьшения продолжительности выраженной нейтропении и связанных с ней осложнений после стандартной миелосупрессивной химиотерапии;
- для мобилизации периферических клеток – предшественников гемопоэза в периферической крови.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ВЕДУЩАЯ
К ПОБЕДЕ

**ГРАНОЦИТ®**
(ЛЕНОГРАСТИМ)

единственный идентичный
человеческому гранулоцитарный
колониестимулирующий фактор

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Современные препараты в терапии инвазивных микозов в детской онкогематологии

Д.м.н. И.С. ДОЛГОПОЛОВ

*В течение последних 15–20 лет регистрируется существенное увеличение частоты заболеваемости и летальности от инфекций, вызванных грибами. Так, по результатам Национального центра статистики здравоохранения США отмечен рост числа летальных исходов от инвазивных микозов (ИМ) более чем в 4 раза за 20 лет наблюдения [1]. При эпидемиологическом анализе более 10 млн случаев сепсиса у 750 млн пациентов, находившихся на лечении в клиниках США в течение 22 лет, было отмечено возрастание числа грибковых патогенов с 5231 до 16042 в этиологической структуре сепсиса, при этом прирост составил 207%. В этот же период зафиксировано экспоненциальное увеличение летальности от аспергиллеза, достигшее 357%. Грибы рода *Candida* занимают 4-е место в этиологической структуре внутрибольничных инфекций кровотока, частота выявления которых составляет до 10%, а летальность при этой патологии достигает 40% [2].*

Наблюдаемая эскалация частоты ИМ объясняется рядом факторов. Наиболее значимые из них – усиление иммуносупрессии у больных злокачественными опухолями вследствие интенсификации программ химиотерапии; увеличение числа больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД); рост числа операций трансплантации внутренних органов и гемопоэтических стволовых клеток; проведение активной, на высокотехнологичном уровне терапии выхаживания

прежде всего больным в отделениях интенсивной терапии, пациентам с ожогами, недоношенным новорожденным [3].

В структуре грибковых инфекций преобладают микозы, вызванные грибами рода *Candida* и *Aspergillus*. Группа японских исследователей отмечает: за 20 лет наблюдения частота инвазивного аспергиллеза (ИА), выявляемая на аутопсии, возросла с 29 до 45%, в то время как инвазия грибами рода *Candida* снизилась с 41 до 28% [4]. Частота возникновения ИА в трансплантационном

центре Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США) увеличилась с 5,7 до 11,2% за период с 1993 по 1999 г., в настоящее время эта тенденция сохраняется [5].

Анализ 837 случаев кандидемий показал, что чаще всего они наблюдались у больных со злокачественными опухолями (26%), хроническими заболеваниями легких (15%), сахарным диабетом (13%), после абдоминальных вмешательств (14%) [6]. Высокая частота кандидемий отмечается в отделениях интенсивной терапии. Частота выявления ИА при трансплантации печени составляет 1,5–10%, при трансплантации сердца и почек – 1,5–10%, при ожогах – 1–7%, при остром лейкозе – 5–24%, при аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – 4–20% и 0,5–6% соответственно [7].

Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Например, *Candida krusei* отличается природной резистентностью к флуконазолу и меньшей чувствительностью к амфотерицину В, чем другие *Candida spp.* Начиная с 1990-х гг. возрастает частота выделения non-albicans видов грибов рода *Candida*: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* и др. На



долю инфекций, вызванных *C. glabrata*, приходится от 5 до 35%, *C. tropicalis* – от 8 до 43%. *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis* относятся к редким патогенам, но в отношении первых двух дрожжей недостаточную активность проявляет амфотерицин В, в отношении *C. dubliniensis* – флуконазол. *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* и *Trichosporon asahii* устойчивы к амфотерицину В; зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* spp. и др.) – к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу, эхинокандинам, а *Scopulariopsis brevicaulis* и *Scedosporium prolificans* резистентны ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам. Количество противогрибковых препаратов невелико, их применение может сопровождаться выраженной токсичностью или лекарственными взаимодействиями.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых противогрибковых препаратов чрезвычайно актуальны, тем более что летальность при ИМ остается высокой. При ИМ, вызванном *Candida* spp., погибает около 40% взрослых больных даже при своевременном назначении противогрибковых препаратов. Наиболее высокая частота летальных исходов наблюдается при инфекциях, вызванных *C. glabrata* (45%), *C. tropicalis* (35%) и *C. krusei* (30%) [8]. В то же время именно эти возбудители характеризуются высоким уровнем резистентности к флуконазолу и вориконазолу. Так, в международном исследовании ARTEMIS Disk, продолжавшемся более 10 лет, резистентность или недостаточная чувствительность к флуконазолу штаммов *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* была выявлена в 90, 40 и 15% случаев, а к вориконазолу в 15, 20 и 15% случаев соответственно [9].

Если лечение кандидоза не проводится или начато в поздние сроки, летальность достигает 85%, причем 50% смертей приходится на первую неделю возникновения грибковой инфекции. При аспергиллезе летальность

значительно выше: у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток она составляет 87%, при остром лейкозе или лимфоме – 50%, при трансплантации почки – 65%, СПИДе – 85% [10]. В педиатрической практике летальность при наличии кандидемии колеблется от 19 до 31% [11, 12]. При ИА она значительно выше и составляет 68–77% при условии сохранения у пациента аплазии кроветворения [13, 14].

Особенности ИМ в педиатрической практике, по сравнению с взрослыми пациентами, обусловлены не только наличием или отсутствием сопутствующей патологии, длительностью экспозиции к природным факторам и колонизацией грибами, но и более интенсивной химиотерапией, проводимой у детей, а следовательно, более выраженной и длительной нейтропенией и иммуносупрессией. При сравнительном анализе 35 детей с онкологической патологией и 130 взрослых пациентов, выявлено, что терапия стероидами как фактор риска развития фунгемии достоверно более значима у педиатрических больных (70% против 18,5%, $p < 0,03$). У детей значительно чаще возникла фунгемия также на фоне профилактики кетоконазолом (20% против 7,7%, $p < 0,025$) и развивался грибковый менингит (11,4% против 0,8%, $p < 0,001$). Тем не менее показатели летальности не различались и составили 31,4% против 23,1% ($p > 0,5$) соответственно [15].

Появление и внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие новых антимикотиков, прежде всего из группы азолов и эхинокандинов, позволило несколько стабилизировать ситуацию и добиться повышения эффективности терапии ИМ.

Эхинокандины

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков с отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3- β -D-глюкана – важного структурного и функционального компонен-

та клеточной стенки грибов. В связи с тем что 1,3- β -D-глюкан отсутствует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений. Спектр активности эхинокандинов включает в себя *Aspergillus* spp. (в том числе резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину В), а также *Pneumocystis jiroveci* (в отличие от других антимикотиков). Эхинокандины действуют на некоторые редкие мицелиальные грибы, такие как *Acremonium*, *Curvularia* и *Bipolaris* spp. Эхинокандины не активны против *Cryptococcus*, *Scedosporium* и *Fusarium* spp. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с азолами и полиенами. В настоящее время эхинокандины представлены тремя препаратами: каспофунгин (Кансидас®, MSD Pharmaceuticals), микафунгин (Микамин®, Astellas Pharma) и анидулафунгин (Эраксис®, Pfizer). Каспофунгин – пер-

Появление и внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие новых антимикотиков, прежде всего из группы азолов и эхинокандинов, позволило несколько стабилизировать ситуацию и добиться повышения эффективности терапии инвазивных микозов.

вый из препаратов этой группы, разрешенный к клиническому применению в педиатрии в США, Европе и России. В настоящее время он рекомендован как препарат первой линии для лечения кандидемии, инвазивного кандидоза (ИК), эзофагеального и орофарингеального кандидоза, рефрактерного ИА у пациентов с нейтропенией и без нее, а также для эмпирической

терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию. Снижение концентрации каспофунгина в плазме в течение 1 ч после однократной в/в инфузии проходит несколько фаз. Сразу после инфузии наступает короткая α -фаза, за которой следует β -фаза с $T_{1/2}$ от 9 до 11 ч, которая является главной характеристикой профиля и имеет отчетливую логарифмически-линейную зависимость между 6 и 48 ч после инфузии. За этот период концентрация препарата в плазме существенно снижается. Имеется дополнительная γ -фаза с $T_{1/2}$ от 40 до 50 ч. Каспофунгин интенсивно связывается с белками (приблизительно 97%) при минимальном проникновении в эритроциты. Из организма выводится около 75% препарата (фармакокинетическое исследование с радиоактивно меченым каспофунгином): 41% – с мочой и 34% – с калом. Небольшое количество каспофунгина выделяется в неизменном виде с мочой (приблизительно 1,4% дозы). Почечный клиренс исходного препарата низкий и составляет приблизительно 0,15 мл/мин. Проведено несколько длительных клинических исследований каспофунгина у пациентов до 18 лет, включая исследования фармакокинетики препарата. У подростков (12–17 лет), получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м² (максимальная суточная доза – 70 мг), концентрация в плазме крови (ПФК₀₋₂₄) в целом соответствовала концентрации у взрослых, принимавших каспофунгин в дозе 50 мг/м². Все подростки получали каспофунгин в дозе выше 50 мг/м², а 6 из 8 пациентов получали максимальную суточную дозу 70 мг. Концентрация каспофунгина в плазме крови у этих пациентов была ниже по сравнению с концентрацией у взрослых, получавших препарат в суточной дозе 70 мг. У детей в возрасте 2–11 лет, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м² в сутки (максимальная суточная доза – 70 мг), его концентрация в плазме крови (ПФК₀₋₂₄) была сравнима с аналогичным показателем у

взрослых пациентов, которым вводили каспофунгин в дозе 50 мг/м². У детей в возрасте 3–23 месяцев, которым назначали каспофунгин в суточной дозе 50 мг/м² (максимальная суточная доза – 70 мг), концентрация каспофунгина в плазме крови при длительном применении была сопоставима с концентрацией у взрослых, которым назначалась доза препарата 50 мг/м². Как и у старших детей, у детей данной возрастной группы, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м², концентрация препарата в плазме крови была выше в первый день лечения по сравнению с взрослыми, получавшими стандартную дозу каспофунгина 50 мг/м². Фармакокинетические параметры каспофунгина в дозе 50 мг/м² у детей младшей возрастной группы (3–23 месяца) и более старшей группы (2–11 лет) при одинаковом режиме дозирования были сопоставимы [16, 17]. Каспофунгин показал свою эффективность в лечении первичных и резистентных ИМ. В одном из проспективных многоцентровых исследований у 49 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с ИА (n = 10) и ИК (n = 39) каспофунгин назначался в качестве первой (n = 32) и второй линии – при неэффективности предшествующей противогрибковой терапии или в связи с ее токсичностью (n = 17). В 50% случаев наблюдался позитивный ответ на терапию. Данные достоверно не отличаются от результатов лечения ИМ у детей вориконазолом (43%) или липидными формами амфотерицина В (56%) [18, 19]. У детей с ИК отмечено 81% положительных ответов на терапию каспофунгином. Большинство из них (82%) получали терапию каспофунгином в первую линию, однако назначение каспофунгина было эффективно и в 5 (71%) из 7 случаев ИК, рефрактерного к предшествующей противогрибковой терапии. Частота клинических и лабораторных нежелательных явлений составила 26,5 и 34,7%. В основном речь шла об умеренном повышении трансаминаз и нарушении электролит-

ного баланса, не превышающих 2-й степени токсичности по ВОЗ. Ни в одном случае терапия каспофунгином не была прервана в связи с токсичностью [18]. С 1997 по 2009 г. в отделении химиотерапии гемобластозов и отделении трансплантации костного мозга НИИ ДОГ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН пролечено 85 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из них 48 с доказанным или вероятным ИМ. У 35 пациентов ИМ протекал с поражением легких и/или придаточных пазух, в 2 случаях речь шла о доказанном грибковом менингоэнцефалите, в 11 случаях наблюдался одиночный или повторные эпизоды кандидемии. Грибы рода *Candida* spp. были высеяны у 13 пациентов (в 11 случаях из крови и в 2 случаях *Candida* spp. были высеяны из БАЛ и спинномозговой жидкости у 2 разных пациентов соответственно). Из них *C. albicans* в 7 (54%), *C. glabrata* в 3 (23%), *C. tropicalis* в 1 (8%) и *C. krusei* в 2 (15%) случаях. *Aspergillus fumigatus* и *A. niger* получены из БАЛ у 2 пациентов, зигомицеты получены путем БАЛ у 2 пациентов и в 1 случае наблюдалась позитивная культура СМЖ. Другие грибы высеяны у 5 пациентов из различных сред организма, дренажной и промывной жидкости, в том числе *Histoplasma capsulatum* у 2, *Mucor* spp. у 2 и неидентифицированные мицелиальные грибы у 1 пациента. Предполагаемая грибковая инфекция диагностирована у 37 пациентов, как правило на фоне аплазии кроветворения или выраженного иммунодефицита после проведенной массивной лучевой и химиотерапии. Большинство пациентов (84%) находились в фазе глубокой нейтропении после химиотерапии, режима кондиционирования или на фоне иммуносупрессии после аллогенной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Из 48 пациентов с доказанным или вероятным ИМ у 37 пациентов (78%) на фоне противогрибковой терапии наблюдался выраженный позитивный ответ или полная ремиссия



ИМ, что позволило продолжить специфическую терапию, в том числе провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Из 37 пациентов с предполагаемым ИМ у всех наблюдалась выраженная клиническая и рентгенологическая динамика. Каспофунгин в качестве первой линии терапии получали 7 из 48 пациентов с доказанным или вероятным ИМ, в качестве второй и последующих линий препарат получали 17 пациентов (3 в комбинации с азолами). Из 24 пациентов терапия была эффективна у 21 (88%). Трое (12%) погибли от прогрессирования грибковой инфекции. В группе исторического сравнения из 21 пациента, получавшего азолы (вориконазол) и различные формы амфотерицина В, 6 (29%) погибли от прогрессирования ИМ. У 2 пациентов из 21 специфическая терапия была прекращена в связи с сохраняющимися легочными проявлениями ИМ. Эти пациенты прогрессировали и погибли от лейкоза и лимфомы Ходжкина соответственно. В настоящее время каспофунгин применяется нами как препарат первой линии у пациентов с вероятным или доказанным инвазивным кандидозом, инвазивным аспергиллезом при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии, находящимся на индуктивной терапии ОМЛ, рецидивов ЛХ, особенно после облучения средостения, и пациентов в фазе нейтропении после ВХТ с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, каспофунгин применяется нами в случаях рецидивов ИМ в фазе нейтропении, а также в качестве препарата первой линии при возникновении резистентной к антибиотикам лихорадки в раннем посттрансплантационном периоде у больных, перенесших предполагаемую, вероятную или доказанную грибковую инфекцию на фоне предыдущей специфической терапии. Учитывая неблагоприятную микологическую обстановку, изучается вопрос о возможности назначения каспо-

фунгина в эмпирической терапии всем пациентам, получающим индуктивную терапию ОМЛ и ВХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Азолы

Азольные противогрибковые препараты являются одними из наиболее часто используемых средств для лечения инвазивных грибковых инфекций, вызванных как *Candida spp.* (флуконазол), так и мицелиальными грибами (итраконазол). Среди препаратов данной группы к категории «новых» антимикотиков можно отнести триазолы II поколения: вориконазол (Вифенд®, Pfizer Inc.), равуконазол (Bristol-Myers Squibb), позаконазол (Ноксафил®, MSD Pharmaceuticals) и альбаконазол (J. Uriach & Cía.). Вориконазол и равуконазол являются дериватами флуконазола, а позаконазол и альбаконазол – производными итраконазола.

фермента 14-альфа-деметилазы, участвующего в синтезе эргостерола, важного компонента цитоплазматической мембраны грибковой клетки. Ингибирование этого, связанного с цитохромом P450, фермента (CYP51) приводит к дефициту эргостерола и аккумуляции в клетке гриба токсичного 14-альфа-метилстирола.

Позаконазол отличается широким спектром активности. Препарат проявляет высокую активность в отношении дрожжей, включая *Candida spp.* и *Cryptococcus neoformans*, а также большинства мицелиальных возбудителей микозов, в том числе полирезистентных *Scedosporium* и *Fusarium spp.* Важной особенностью позаконазола является его отличная от большинства других антимикотиков активность против возбудителей зиггомикозов – *Rhizopus*, *Mucor* и *Absidia spp.* По показателям ак-

В НИИ ДОГ РОНЦ каспофунгин применяется как препарат первой линии у пациентов с вероятным или доказанным инвазивным кандидозом, инвазивным аспергиллезом при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии, находящимся на индуктивной терапии ОМЛ, рецидивов ЛХ, особенно после облучения средостения, и пациентов в фазе нейтропении после ВХТ с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, каспофунгин применяется в случаях рецидивов ИМ в фазе нейтропении, а также в качестве препарата первой линии при возникновении резистентной к антибиотикам лихорадки в раннем посттрансплантационном периоде у больных, перенесших предполагаемую, вероятную или доказанную грибковую инфекцию на фоне предыдущей специфической терапии.

Позаконазол – системный противогрибковый препарат, выпускаемый в виде суспензии для приема внутрь, зарегистрированный на территории РФ. Механизм действия позаконазола связан с ингибированием

активности в отношении *Candida spp.* позаконазол сравним с вориконазолом и превосходит флуконазол, итраконазол и амфотерицин В. Позаконазол оказывает фунгицидное действие против *C. krusei* и *C. lusitanae*,



фунгистатическое – против других *Candida* spp. По активности в отношении *Cryptosporidium parvum* позаконазол сравним с итраконазолом и вориконазолом. В отличие от флуконазола позаконазол действует против *Rhodotorula* spp. и *Trichosporon* spp. [19, 20]. По профилю переносимости сравним с другими азольными препаратами.

Позаконазол отличается большим объемом распределения, что свидетельствует о высоком проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови. Применение позаконазола позволяет создавать высокие концентрации в органах, часто поражаемых микроицетами. Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения составляет 35 ч (от 20 до 66 ч), а общий клиренс – 32 л/ч. В отличие от других азолов позаконазол метаболизируется CYP3A4, а не другими изоферментами системы цитохрома P450. Препарат выводится преимущественно с фекалиями (77%) в основном в неизменном виде. С мочой выводится примерно 14% препарата (исходное вещество со-

дозе 800 мг/день у 12 пациентов моложе 18 лет. Группой сравнения были 194 взрослых пациента старше 16 лет. Средняя концентрация противогрибкового средства, клиническая эффективность и нежелательное действие антимикотика были схожими в обеих группах. Таким образом, было показано, что фармакокинетика позаконазола у детей сравнима с таковой у взрослых [21].

Одним из важных направлений использования позаконазола является первичная антифунгальная профилактика у больных с высоким риском развития ИМ. О. Cornely и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования позаконазола, флуконазола или итраконазола для профилактики ИМ у пациентов с нейтропенией. Позаконазол получали 298 больных, флуконазол – 240, итраконазол – 58. Результаты исследования показали, что при профилактическом применении позаконазол эффективнее препаратов сравнения. В группе позаконазола ИМ развился у 7 (2%) пациентов, в группах флуконазола или итраконазола – у 25 (8%); ИА – у 2 (менее 1%) по сравнению с 20 (7%) соответственно. Кроме того, в группе пациентов, получавших позаконазол, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, лечившихся флуконазолом или итраконазолом ($p = 0,04$) [22].

В 2003 г. опубликованы данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования позаконазола и флуконазола в качестве средств профилактики ИМ при тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток у 600 пациентов. На фоне введения позаконазола частота ИК составляла 5,3, а флуконазола – 9,0% ($p = 0,07$). В то же время исследование показало достоверное снижение частоты развития ИА в группе больных, получавших позаконазол: 2,3 и 7,0% соответственно

($p = 0,006$). Общая выживаемость была схожей в обеих группах. Однако количество связанных с ИМ летальных исходов в группе позаконазола была ниже, чем в группе флуконазола: 1 и 4% соответственно ($p = 0,046$). Частота нежелательных явлений была примерно одинаковой – 36 и 38% соответственно [23].

G. Keating и соавт. оценивали позаконазол в открытом многоцентровом исследовании у 33 пациентов с различными типами ИМ. Эффективность позаконазола при ИА составила 42% по сравнению с 26% в группе контроля, при зигомикозе – 54%, фузариозе – 46%, септоспориозе – 43%, гистоплазмозе – 100%, рефрактерном ИК – 48%, рефрактерном кокцидиоидомикозе – 69%, рефрактерном криптококкозе – 48%, рефрактерном хромомикозе и мицетоме – 82% [21].

Крупное многоцентровое ретроспективное контролируемое клиническое исследование по лечению ИА проведено T. Walsh и соавт. Все эпизоды ИА были рефрактерны к предшествующей стандартной антимикотической терапии. В исследование были включены 107 пациентов, а группу «исторического» контроля составили 86 больных. Клинико-микологическая эффективность в группе получавших позаконазол составила 42%, в группе контроля – 26% ($p = 0,006$) [24].

При ретроспективной оценке эффективности лечения позаконазолом у 91 пациента с рефрактерным к стандартному лечению зигомикозом отмечено, что частота положительного клинико-микологического ответа на 12-й неделе лечения составила 60%, а у 21% больных была достигнута стабилизация инфекционного процесса. Таким образом, общая эффективность составила 81% [25]. Позаконазол был эффективен при терапии фузариоза и гистоплазмоза, как отмечается в отдельных публикациях. Общая эффективность лечения фузариоза и гистоплазмоза позаконазолом составила 48% (у 10 из 21) и 100% (6 из 6) соответственно [26, 27].

В НИИ ДОГ РОНЦ позаконазол применяется для профилактики ИМ у пациентов из группы высокого риска по развитию грибковых инфекций, а также в качестве второй линии терапии в комбинации с каспофунгином или различными формами амфотерицина В.

ставляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается после 7–10 дней многократного применения препарата.

G. Krishna и соавт. (2007) изучали некоторые фармакокинетические параметры позаконазола в



Контролируемых клинических исследований позаконазола у детей проведено не было, но есть сообщения о клинических наблюдениях. G. Notheis и соавт. сообщали об успешном использовании позаконазола при лечении зигомикоза ЦНС у 12-летней девочки с сахарным диабетом и у 4-летнего мальчика с хронической гранулематозной болезнью [28]. J. Sorensen и соавт. описали случай лечения девочки 10 лет с апластической анемией, у которой развился риноцеребральный микоз, вызванный *Absidia coenobifera* и *Alternaria alternata*. Ребенок получил лечение липосомальным амфотерицином В и позаконазолом, на фоне которого удалось стабилизировать клиническое течение инфекции и провести успешную трансплантацию кроветворных стволовых клеток [29].

С 2008 г. в отделении химиотерапии гемобластозов и отделении трансплантации костного мозга НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН позаконазол применяется для профилактики ИМ у пациентов из группы высокого риска по развитию грибковых инфекций, а также в качестве второй линии терапии в комбинации с каспофунгином или различными формами амфотерицина В. В качестве профилактики позаконазол назначался 11 больным в возрасте от 2 до 18 лет в дозе 400–800 мг/сутки в зависимости от веса больного. У 6 больных (3 с ОМЛ, 1 с ОЛЛ, 2 с ЮММЛ, 1 с нейробластомой), получивших аллогенную гаплоидентичную трансплантацию на фоне немиелоаблативного режима кондиционирования с включением АТГ, препарат назначался с -7 дня режима кондиционирования до восстановления лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, но не менее 21 дня. Все больные получали плановую иммуносупрессию циклоспорином или прографом. Несмотря на интенсивную предлеченность всех пациентов и наличие у 3 больных в анамнезе эпизода кандидемии (у одного в сочетании с пневмонией) во время прове-

дения индуктивной терапии, в раннем посттрансплантационном периоде не было отмечено реактивации или *de novo* ИМ. Острая РТПХ \geq II ст. наблюдалась у 2 больных, терапию стероидами в дозе 1 мг/кг получали 3 пациента. Пять больных (2 с нейробластомой, 3 с лимфомой Ходжкина) получили профилактику позаконазолом после ВХТ с аутотрансплантацией. У 3 из 5 пациентов в анамнезе был эпизод вероятной грибковой пневмонии с высевом *Candida spp.* из крови, ЦВК, мочи или других сред. У одного больного были повторные высевы *Candida spp.* из зева, мочи и стула при наличии лихорадки, резистентной к антибиотикам без нейтропении. Еще у одного больного в анамнезе имелось облучение средостения 30 Гр и одного легкого 12 Гр. Профилактика проводилась весь период нейтропении (в среднем 15 (12–26) дней, при развитии стоматита выше III ст. больному назначались в/в противогрибковые препараты. Ни одного эпизода ИМ или кандидемии не было отмечено в этой группе. Трое больных (2 с ИА легких и 1 с зигомикозом легких) получали позаконазол в комбинации с каспофунгином ($n = 2$) или липосомальным амфотерицином В ($n = 1$). Длительность терапии составила 32, 48 и 67 дней соответственно. Во всех случаях наблюдалась положительная динамика. Двое больных с ИА легких находятся в полной ремиссии, как по основному заболеванию, так и по ИМ после удаления аспергиллемы. Больная с зигомикозом погибла от хронической РТПХ через 4,5 месяца после аллогенной трансплантации без признаков прогрессирования ИМ.

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о низкой частоте нежелательных явлений при использовании позаконазола. I. Raad и соавт. исследовали безопасность позаконазола у 428 пациентов, получавших антимикотик по поводу рефрактерного ИМ ($n = 362$) или при фебрильной нейтропе-

нии ($n = 66$). Из них 109 больных получали позаконазол более 6 месяцев. Общая частота нежелательных явлений была около 36%. Наиболее часто регистрировали тошноту (8%) и рвоту (6%). Серьезные нежелательные явления отмечены у 8% пациентов. У 2% больных регистрировали увеличение уровня печеночных ферментов. Частота возникновения побочных явлений при применении позаконазола и флуконазола достоверно не отличалась по результатам анализа литературы [30].

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать, что ИМ являются серьезной проблемой для практического здравоохранения, увеличивая морбидность, летальность, особенно у больных с нейтропенией и иммунодефицитом, и ухудшая фармакоэкономические показатели. Онкологическим больным с ИМ не представляется возможным проводить интенсивные курсы химиотерапии в связи с высоким риском возникновения осложнений, что в свою очередь нарушает программу лечения и негативно отражается на результатах терапии в целом. Длительное назначение системных антимикотиков у пациентов после трансплантации как гемопоэтических стволовых клеток, так и солидных органов затрудняет проведение им жизненно необходимой иммуносупрессии и резко увеличивает органный токсичность при совместном назначении препаратов. Появление новых, более эффективных и менее токсичных антимикотиков позволяет надеяться на определенный прогресс в области терапии и профилактики ИМ. К сожалению, высокая цена современных противогрибковых препаратов ограничивает их широкое применение, особенно в странах, где бюджет здравоохранения недостаточен. Однако, учитывая их позитивное влияние на выживаемость пациентов с ИМ, стоимость не должна быть решающим аргументом для врача при назначении препарата в случае необходимости. ☹

Онкология



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом

Д.м.н. А.В. ПОПА

Аспарагиназа (АСП) – один из ключевых препаратов, с которым связан прогресс в лечении детей с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ): благодаря его внедрению в программы терапии удается излечивать более 70% пациентов. Не совсем ясными пока остаются возможности препарата в преодолении лекарственной резистентности лейкозных клеток. В данной статье представлено описание эффективности различных форм АСП, их фармакокинетика и эффективность в различных клинических исследованиях.

Аспарагиназа – препарат из группы ферментов, механизм действия которого основан на различиях в метаболизме между здоровыми и опухолевыми клетками. Нормальные клетки могут самостоятельно синтезировать множество аминокислот, включая аспарагин, в то время как лейкозные не способны синтезировать аспарагин, но нуждаются в большом его количестве для пластических процессов и обеспечения собственной жизнедеятельности. Аспарагиназа действует в сыворотке крови, где она гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммония, тем самым лишая лейкоэмические клетки аспарагина. В отсутствие аспарагина зависящий от него синтез белка останавливается, что приводит в даль-

нейшем к ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и снижению степени лейкоэмической пролиферации. В настоящее время существуют два нативных препарата АСП, получаемых из различных микроорганизмов: *Escherichia coli* (*E. Coli*) и *Erwinia chryzanthemi*. Известна также ПЭГ аспарагиназа (ПЭГ АСП) – конъюгат нативной *E. coli* аспарагиназы и полиэтиленгликоля. Такое соединение позволяет защитить АСП от захвата ее клетками ретикулоэндотелиальной системы, что способствует удлинению времени полувыведения препарата из организма.

Исследование противоопухолевого действия АСП было начато 50 лет назад, когда впервые была продемонстрирована редукция лимфомы у мышей, которым

вводилась сыворотка, приготовленная из крови морских свинок [1–3]. В 60-х гг. прошлого столетия J.D. Broome предположил, что АСП, находящаяся в сыворотке крови морских свинок, эффективна против опухолевых клеток лимфоидной ткани [4]. Окончательные доказательства противоопухолевого действия АСП были представлены Т.О. Yellin и J.C. Wriston, которые выделили АСП с помощью иммуноэлектрофореза и показали, что она активна только против опухолевых клеток лимфоидной ткани [5]. L.T. Mashburn, J.C. Wriston и несколько позднее J.D. Broome выявили, что *Escherichia coli* продуцирует АСП, которая ингибирует рост лимфоидных опухолей, в то время как другие бактерии продуцируют менее активные либо неактивные формы АСП [6].

Период полувыведения АСП зависит от используемой формы и образования антител, инактивирующих АСП. Период полувыведения АСП *Erwinia chryzanthemi* (препарат Эрвиназа), введенной в дозе 25 000 МЕ/м², составляет 0,65 ± 0,13 дней, что значительно меньше по сравнению с *E. coli* АСП – 1,24 ± 0,17 дней. Период полувыведения ПЭГ аспарагиназы в дозе 2500 МЕ/м² достоверно длиннее обеих нативных форм АСП и равен 5,73 ± 3,24 дням [7]. Таким образом, при применении ПЭГ АСП удается существен-



*Разовая доза
Аспарагиназы
«Медак» 5000 МЕ/м²
в настоящее время
является стандартом
лечения детей с
ОЛЛ в подавляющем
большинстве
применяемых
протоколов.*

но снизить количество инъекций детям. Следует также иметь в виду: несмотря на минимальное количество антител к Эрвиназе, период полувыведения ее довольно короткий, что требует ежедневного введения большой дозы препарата. Все это лимитирует применение Эрвиназы в первой линии терапии. Поскольку препараты, полученные из *Erwinia chryzanthemi* и *Escherichia coli*, не вызывают перекрестного образования антител к аспарагиназе, Эрвиназу можно применять в случае непереносимости нативной АСП и ПЭГ АСП.

В 1979 г. I.J. Ertel и соавт. впервые провели большое клиническое исследование нативной *E. coli* АСП, в котором показали возможность достижения повторных ремиссий у детей с рецидивами ОЛЛ (60%) при монотерапии АСП в дозе 6000 МЕ/м². Повышение дозы не приводило к увеличению числа полных ремиссий, но усиливало токсичность препарата, что объясняется быстрым снижением уровня аспарагина в сыворотке крови [8].

В начале 1990-х гг. в связи с прекращением производства АСП фирмой «Байер» клиническая оперативная группа из Германии ВФМ (Берлин – Франкфурт – Мюнстер) создала протокол по исследованию АСП фирмы «Медак» в том же режиме, в котором применялась АСП «Байер». В случае развития реакции гиперчувствительности на этот препарат назначалась Эрвиназа. При исследовании фармакодина-

мики и фармакокинетики Аспарагиназы «Медак» было установлено: скорость элиминации препарата и его пиковая активность отличались от параметров нативной Аспарагиназы «Байер» [9]. При применении нативной Аспарагиназы «Медак» было отмечено больше случаев развития коагулопатий. Более высокая активность АСП могла привести к более выраженной токсичности, поэтому было предложено снизить разовую дозу Аспарагиназы «Медак» с 10 000 МЕ/м² до 5000 МЕ/м², что и является в настоящее время стандартом лечения детей с ОЛЛ в подавляющем большинстве применяемых протоколов.

Нежелательными эффектами при лечении больных препаратами АСП являются аллергические реакции и выработка нейтрализующих антител. В конце 1990-х гг. Н. J. Muller и соавт. исследовали уровень антител к АСП у детей, больных ОЛЛ. У одной трети пациентов, получавших ПЭГ АСП во время реиндукции, отмечалась выработка антител, инактивирующих АСП, без клинических признаков аллергической реакции. В то же время у 24% (18 из 90) больных, получавших во время реиндуктивного курса нативную *E. coli* АСП, развилась клиническая аллергическая реакция [10]. Однако наличие реакции гиперчувствительности при использовании нативной Аспарагиназы «Медак» не влияло на фармакокинетику ПЭГ АСП (препарат Онкаспар) и последняя являлась препаратом выбора у предлеченных АСП детей [11].

Группа ВФМ также изучала вопрос о зависимости активности и длительности действия АСП в сыворотке крови от дозы Онкаспара. В группы исследования были включены больные с рецидивами ОЛЛ и дети, получавшие реиндуктивный курс химиотерапии. Ни в одной из групп не было получено достоверной разницы активности АСП между больными, которым назначался Онкаспар в дозе 2500 МЕ/м² и 1000 МЕ/м² [12].

Таким образом, исследование группы ВФМ показало, что пре-

параты АСП обладают различной активностью. Реакция гиперчувствительности развивалась чаще у больных, получавших нативную АСП, хотя инактивация АСП посредством выработки антител без клинических проявлений аллергии чаще отмечалась у больных, получавших ПЭГ АСП. Наличие аллергической реакции на нативную *E. coli* АСП не влияло на фармакокинетику ПЭГ АСП. Увеличение дозы ПЭГ АСП не способствовало удлинению времени активности препарата. В связи с этим необходим обязательный мониторинг за уровнем аспарагина с целью выявления больных, у которых развивается инактивация ПЭГ АСП без клинических проявлений. В целом полученные группой ВФМ данные позволили определить место включения в протокол, режимы и дозы современных препаратов Аспарагиназы «Медак» и Онкаспар.

Не менее значимые результаты получила группа ССГ (Children's Cancer Study Group) в своих исследованиях различных лечебных форм АСП. В рандомизированном

*В настоящее время существуют два нативных препарата АСП, получаемых из различных микроорганизмов: *Escherichia coli* (*E. Coli*) и *Erwinia chryzanthemi*. Известна также ПЭГ аспарагиназа (ПЭГ АСП) – конъюгат нативной *E. coli* аспарагиназы и полиэтиленгликоля.*

исследовании ССГ-1962 впервые проводилось сравнение эффективности нативной *E. coli* АСП и ПЭГ АСП в индукции ремиссии и в двух курсах отсроченной интенсификации. В исследование было включено 118 детей со стандартным риском. У больных, получавших ПЭГ АСП, blastov на 7-й и 14-й дни от начала лечения было достоверно меньше, чем у боль-



ных, получавших нативную *E. coli* АСП. 26% больных, получавших нативную *E. coli* АСП в индукцию ремиссии и во время первого курса отсроченной интенсификации, после окончания лечения имели высокий титр антител к АСП. При этом в группе пациентов, лечившихся ПЭГ АСП, только у 2% больных определялись те же показатели титра антител. Высокий уровень антител к АСП в сыворотке крови в группе больных, которых лечили нативной *E. coli* АСП, ассоциировался со снижением активности АСП, однако этот эффект не наблюдался у детей, лечившихся ПЭГ АСП. Не было получено достоверной разницы при анализе трехлетней бесобытийной выживаемости (БСВ) больных обеих групп. БСВ составила 82% [13].

Из них у 447 (73,2%) активность АСП отсутствовала во время всего лечения. У оставшихся 214 (26,8%) детей количество антител к АСП нарастало постепенно, при этом активность АСП сохранялась до момента, когда уровень антител становился позитивным. Образовавшиеся антитела к АСП у больных, получавших ПЭГ АСП, способствовали снижению степени активности АСП. Активность АСП у детей с позитивным уровнем антител к АСП эффективно повышалась в основном только после замены *E. coli* АСП на Эрвиназу с коррекцией дозы и режимов введения [14]. В этом же исследовании было установлено, что антитела к АСП вырабатывались к 36–42-му дню от начала лечения. Именно поэтому аллергические реакции чаще наблюдались при

то есть после 42 дней от начала лечения. Ни у одного пациента не была отмечена аллергическая реакция во время индукции ремиссии (протокол I). Всем больным после развития аллергической реакции нативная АСП заменялась ПЭГ АСП в дозе 1000 ЕД/м². Кроме того, 21 больному сразу во время индукции ремиссии была назначена ПЭГ АСП в дозе 1000 ЕД/м², введение которой продолжалось в дальнейшей терапии.

Из 39 больных, которым в связи с развившейся аллергической реакцией заменили нативную АСП на ПЭГ АСП, повторная аллергическая реакция отмечалась у 5 пациентов, что стало причиной исключения АСП из терапии этих больных. Ни у одного из 21 пациентов, получавших лечение ПЭГ АСП, начиная с индукции ремиссии, не было отмечено аллергической реакции. В то же время не было выявлено значимой разницы выживаемости больных, получавших нативную АСП и ПЭГ АСП. Бесобытийная выживаемость больных, получавших лечение ПЭГ АСП, начиная с протокола I составила 82% $n = 21$, а нативной АСП и ПЭГ АСП (замена на ПЭГ АСП в случае выраженной аллергической реакции на нативную АСП) – 76% $n = 95$ ($p = 0,45$).

Таким образом, при анализе результатов, полученных различными группами исследователей, можно заключить следующее:

- препараты АСП обладают различной активностью;
- ПЭГ АСП позволяет уменьшить число инъекций и снизить образование антител и клинически проявляемых аллергических реакций при назначении препарата в индукции ремиссии, что может служить показанием для его применения в первой линии терапии детей, больных ОЛЛ;
- требуется обязательный мониторинг за уровнем аспарагина с целью выявления больных, у которых развивается инактивация ПЭГ АСП без клинических проявлений;
- для лечения детей с ОЛЛ Эрвиназа не может использоваться в качестве препарата первой линии. ☹️

ПЭГ АСП «Медак» позволяет уменьшить число инъекций и снизить образование антител и клинически проявляемых аллергических реакций при назначении препарата в индукции ремиссии, что может служить показанием для его применения в первой линии терапии детей, больных ОЛЛ.

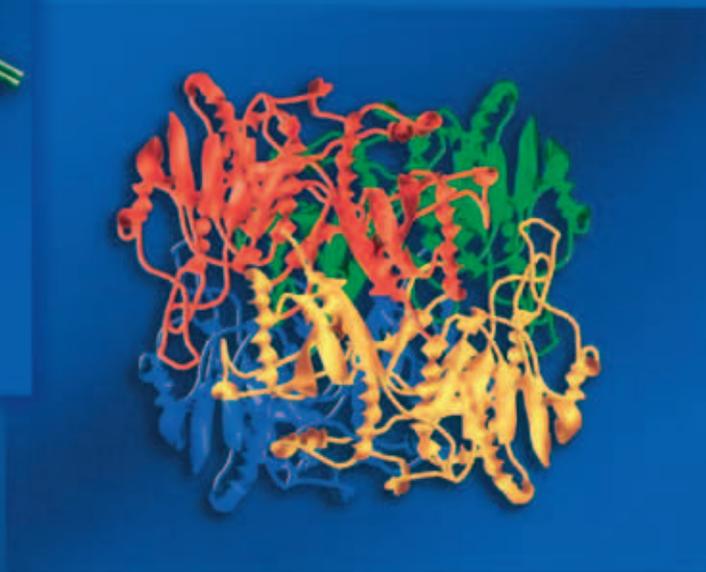
Значение развития антител к АСП исследовалось и в протоколе CCG-1961, в который были включены дети с высоким риском ОЛЛ. В зависимости от реакции на АСП больные были разделены на следующие группы: 1) пациенты с отсутствием антител к АСП в сыворотке крови и клинической аллергической реакции на АСП; 2) пациенты с наличием антител к АСП и клиническими проявлениями в виде аллергической реакции и 3) пациенты с наличием антител к АСП в сыворотке крови, но без клинических проявлений (немая аллергическая реакция). Как оказалось, уровень антител к АСП более 1,1 вызывал полную нейтрализацию активности АСП, поэтому было принято считать позитивным уровнем количество антител к АСП более 1,1. Из 1001 ребенка, включенного в исследование, у 611 детей (61%) уровень антител к АСП был позитивным.

повторном назначении АСП во время отсроченной интенсификации.

С 2003 по 2010 г. в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводилось лечение детей, больных ОЛЛ, по протоколу ALL IC BFM 2002. В исследование включили 116 детей в возрасте от 1 года 8 месяцев до 17 лет. В протоколе использовались два препарата АСП производства фирмы «Медак»: нативная АСП и ПЭГ АСП. Нативная АСП назначалась во время индукции ремиссии (протокол I) в дозе 5000 ЕД/м², в протоколе II – 10 000 ЕД/м², а пациентам с высоким риском – 25000 ЕД/м². Аллергическая реакция в виде отека гортани отмечалась у 39 (33,6%) пациентов. У всех детей аллергическая реакция после повторного введения нативной АСП наблюдалась во время протокола II или блоков для высокого риска,

medac
hematology

Онкаспар
Аспарагиназа
медак



Базовые компоненты в терапии ОЛЛ у детей и взрослых

Эксклюзивный представитель medac в России
121352, Москва, ул. Нежинская, д 1-В, офис 205
Тел./факс: (495) 926-69-82; 926-69-83; 411-64-39
www.tirupharm.ru

Реклама

TIRU PHARM



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Применение треосульфана в детской онкологии

К.м.н. В.К. БОЯРШИНОВ

Треосульфан – препарат из группы бифункциональных алкилирующих агентов. В ряде европейских исследований доказана хорошая клиническая активность препарата при лечении рака яичников. Новые преclinical и клинические данные свидетельствуют о его эффективности в режимах кондиционирования для проведения аллогенной и аутотрансплантации периферических стволовых клеток. Обычно препарат используется в дозе 10 г/м² без применения стволовых клеток крови. В режимах кондиционирования используется максимальная доза 47 г/м². Возможности дальнейшего увеличения дозы препарата ограничены из-за гастроинтестинальной и кожной токсичности.

Клинические исследования I и II фазы продемонстрировали успешный опыт применения треосульфана в комбинации с циклофосфаном и флюдарабином при проведении аллогенных трансплантаций у больных с острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом [1]. Согласно данным S. Fruehauf и соавт. [2] и J. Toraly и соавт. [9] треосульфан усиливал эффект иматиниба при лечении пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. Треосульфан вызывает некроз клеток миеломы, что позволяет использовать его при проведении трансплантации костного мозга у пациентов с множественной миеломой. В экспериментальных работах треосульфан был по крайней мере столь же эффективен, как мелфалан [3]. В ряде исследований была доказана способность треосульфана вызывать иммуносупрессию, работы проводились на клеточных лини-

ях у мышей [4, 5]. Melchers в 1999–2000 гг. изучал влияние треосульфана на пролиферацию В- и Т-клеток, здоровых доноров и пациентов с ревматоидным артритом. Наблюдалось уменьшение концентраций антител в В-клетках (IgG и IgM) [6]. Аллогенная трансплантация стволовых клеток является методом выбора для терапии целого ряда онкологических заболеваний из групп высокого риска. С введением в практику лечения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью произошло некоторое «смещение акцентов»: если раньше ведущая роль отводилась противоопухолевым препаратам, то сейчас все большее внимание уделяется иммунологическим аспектам аллогенной трансплантации. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью сегодня рассматривают как инструмент для достижения полного донорского химеризма и реализации эффекта «трансплантат против опу-

холи», а также как основу для развития направления иммунотерапии. Использование новых препаратов, таких как треосульфан, позволяет снизить общую токсичность режимов кондиционирования и увеличить выживаемость пациентов.

В отделении трансплантации костного мозга НИИ ДОГ с 2004 по 2007 г. проводилось исследование по применению треосульфана в режиме кондиционирования при проведении аллогенной гаплоидентичной родственной трансплантации. В исследование было включено 6 больных (3 девочки, 3 мальчика), средний возраст составил 14 (2,5–16) лет. У 3 пациентов первично диагностирован хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза с транслокацией t (9; 22); у одной больной заболевание рецидивировало через 7 месяцев после гаплоидентичной трансплантации от матери, девочка получила 3 месяца терапии гливекком без эффекта и была повторно трансплантирована от отца через 17 месяцев; один пациент с крупноклеточной В-линейной лимфомой (рецидив через 3 месяца после высокодозной химиотерапии с ауто-трансплантацией периферических стволовых клеток). Два пациента были включены в программу на фоне прогрессирования нейробластомы IV стадии. Во всех случаях использовался режим кондиционирования, включающий треосульфан (в дозе 7500 мг/м²/день, дни с -4 по -2 (22500 мг/м²/курс), у 1 больного и 10000 мг/м²/день (30000 мг/м²/курс) у 4 больных); флюдарабин (30 мг/м²/день, дни с -6 по -1 (180 мг/м²/курс)); и антилимфоцитарный глобулин (Атгам®) 10 мг/кг/день, дни -5, -3, -1 и +1 (40 мг/кг/курс)). В качестве трансплантационного материа-



ла использовались периферические стволовые клетки (ПСК) здоровых доноров (родственники пациентов). Заслуживает внимания относительно низкая токсичность используемого режима кондиционирования. Основные проявления токсичности наблюдались со стороны печени (повышение трансаминаз и билирубина у 4 из 6 больных) и ЖКТ (диарея у 1 и динамическая кишечная непроходимость у 3 больных). Стоматит, не превышающий 2 степени, зарегистрирован у 2 пациентов. В двух случаях было отмечено поражение слизистых. Все пациенты сохраняли способность к энтеральному питанию. Почечная токсичность ограничивалась транзиторным повышением креатинина и мочевины до 1,5–2 и 3–6 раз от нормы соответственно.

Результаты исследования показали эффективность комбинации треосульфана с флюдарабином и антиtimoцитарным иммуноглобулином при проведении родственной частично-совместимой трансплантации. Протоколы 1 фазы продемонстрировали возможность эскалации дозы треосульфана в 5 раз по сравнению со стандартными при проведении аутологичных трансплантаций [6].

Эффективность треосульфана была доказана в отношении большинства солидных опухолей. Способность препарата индуцировать апоптоз клеток острого и хронического миелоидных лейкозов оказалась выше, чем у мелфалана и бусульфана [8, 9]. По результатам проведенного исследования была выбрана оптимальная курсовая доза треосульфана 30000 мг/м². Такая дозировка обеспечивает достаточное влияние на гемопоэтические стволовые клетки реципиента и антинеопластический эффект при незначительной органной токсичности. Наибольшее токсическое действие треосульфан оказывает на желудочно-кишечный тракт и печень. Характерные проявления – изолированное повышение трансаминаз, развитие диареи или динамической кишечной непроходимости. Развитие пареза кишечника, наблюдаемое у троих больных в нашем исследовании, другими авторами не отмечается. Это осложнение может быть объяс-

нено применением винкристина для обработки трансплантата. Следует отметить низкую частоту развития и незначительную выраженность стоматита. У больных не было зафиксировано симптомов токсического поражения легких и сердца, встречающихся при использовании мелфалана или бусульфана [10–12]. Введение треосульфана в режим кондиционирования позволяет проводить повторные аллогенные трансплантации у пациентов, получивших ранее бусульфан, не опасаясь развития таких осложнений, как фиброзирующий бронхоальвеолит. Стабильная и быстрая нормализация показателей кроветворения отмечалась у всех больных в нашем исследовании, при этом средние сроки восстановления не отличались от представленных в публикациях зарубежных коллег (в исследованиях участвовали взрослые пациенты с различной онкопатологией) [12, 13]. У всех наших пациентов в первые 30 дней после трансплантации был зафиксирован 100% донорский химеризм, сохранявшийся на протяжении всего периода наблюдения. С марта 2009 по август 2010 г. в нашей клинике проводилось исследование эффективности треосульфана в режиме терапевтического окна у больных с IV стадией нейробластомы. В исследование было включено 14 пациентов: 12

больных с диагнозом нейробластома IV стадии, у двух детей был диагностирован рецидив заболевания. Характеристика по полу и возрасту была следующей: 5 девочек, 9 мальчиков, средний возраст составил 5,8 (2,5–15) лет. Схема введения треосульфана: 10000 мг/м², дни 1 и 7 (суммарно 20000 мг/м²). Гематологическая токсичность 1 степени наблюдалась только у двух пациентов. Других видов токсичности у данной группы пациентов отмечено не было. Эффективность после проведения терапии треосульфаном составила в среднем: первичная опухоль 45% (30–70), метастазы 40% (20–80). Санация костного мозга наступила у 6 из 12 пациентов с инициальным поражением. Хирургическое удаление первичной опухоли после терапии треосульфаном было проведено 2 пациентам. При гистологическом исследовании операционного материала был выявлен патоморфоз II и III степени. На основании проводимого исследования можно сделать заключение: треосульфан в режиме 20000 мг/м² является эффективным препаратом для лечения нейробластомы. Препарат обладает минимальной токсичностью.

Дальнейшее изучение возможности применения треосульфана при лечении детей с онкологическими заболеваниями является перспективным направлением детской онкологии. ☺

Литература
→ с. 56

Справка

Треосульфан – противоопухолевое средство, является водорастворимым структурным аналогом бусульфана и относится к двухфункциональным алкилирующим соединениям. В физиологических условиях *in vitro* (рН 7,4; t = 37°C) превращается неферментативным путем в алкилирующие моно- и диэпоксид (диэпоксидбутан) с периодом полураспада 2,2 ч, которые отвечают за цитотоксическое воздействие против ряда солидных опухолей, гемопоэтических опухолей Т- и В-лимфоцитов и гемопоэтических стволовых клеток. Эпоксиды обладают способностью к алкилированию нуклеофильного центра ДНК и ответственны за противоопухолевый эффект через вторичные биологические механизмы. Важно то, что *in vivo* моноэпоксид, сформировавшись, уже способен алкилировать нуклеофильный центр ДНК. Посредством химической реакции это соединение прикрепляется к нуклеофильному центру ДНК еще до того, как сформируется второе эпоксидное кольцо. После внутривенного введения для треосульфана характерно быстрое распределение с последующей элиминацией в соответствии с кинетикой 1 порядка и T_{1/2} около 88 мин. Приблизительно 22% введенной дозы выделяется в неизменном виде с мочой в течение 24 ч, около 90% от этого количества – в течение первых 6 ч после введения.



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой

Д.м.н. Н.М. ИВАНОВА

Остеосаркома (ОС) относится к высокозлокачественным опухолям скелета и составляет от 6 до 18% всех злокачественных опухолей у детей и от 35 до 62% костных сарком детского и подросткового возраста. Остеосаркомой болеют, как правило, дети второй декады жизни (60% случаев). Частота встречаемости заболевания составляет 0,4 на 100 тыс. человек [1]. Термин «остеогенная саркома» был предложен в 1920 г. Джеймсом Юингом, который объединил под этим названием большую группу костных опухолей.

В дальнейшем были выделены самостоятельные нозологические формы: параостальная саркома, хондросаркома и фибросаркома.

Применение лекарственной терапии в лечении остеосаркомы необходимо для достижения следующих целей: системного контроля опухоли, эрадикации микрометастазов и повышения выживаемости пациентов после хирургического лечения в объеме радикальной операции.

Введение

Современные протоколы лечения ОС у детей включают применение на первом этапе неoadъювантной полихимиотерапии с целью сокращения объемов опухолевого очага и некроза

основного массива опухолевой ткани, что позволяет отказаться от калечащих операций в пользу выполнения органосохраняющего оперативного лечения. В результате многочисленных международных исследований

был сформирован список препаратов, эффективно работающих при остеосаркоме: цисплатин, доксорубин, ифосфамид, метотрексат. Такие препараты, как блеомицин, ипроплатин, даунорубин, паклитаксел, не продемонстрировали убедительной активности в отношении остеосаркомы. Зависимость эффективности лечения от пути введения препаратов также была предметом пристального изучения. В 1990-х гг. широко применялось внутриартериальное введение цисплатина и доксорубина (IOR/OS-1 [2]; COSS-86 [3]) у детей. В те же годы параллельно проводились исследования (EOI-80861; BOTG III/IV [4]) системного введения препаратов. Достоверной разницы в выживаемости пациентов не было, но при регионарном введении цитостатиков наблюдались осложнения, что имеет большое значение в педиатрической практике. Пятилетняя БРВ составляла от 40 до 60% в протоколах, включавших применение высокодозного метотрексата [2, 3]. Дальнейшие работы подтвердили, что включение в протоколы лечения



высокодозного метотрексата позволяет добиться существенного улучшения результатов лечения детей с локализованным процессом (пятилетняя выживаемость повышается до 70–80%) [5].

Метотрексат – антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты, ингибитор дегидрофолатредуктазы (ДФФ), которая превращает дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. Последняя является донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие не только на ДФФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансмилазу. В настоящее время в лечении локализованной остеосаркомы методом выбора лекарственной терапии принято считать режимы, основанные на сочетании высоких доз метотрексата, препаратов платины, доксорубицина, ифосфамида, этопозиды.

Материалы и методы

В НИИ ДОГ с 1990 по 2008 г. на лечении находились 115 пациентов с локализованной остеосаркомой в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст 12,1 лет), 58 (50,9%) мальчиков и 67 (49,6%) девочек. Пациенты были разделены на 2 контрольные и основную группы. В контрольную группу (КГ) I вошли 49 пациентов, получавших лечение с 1990 по 2003 г., контрольную группу II – 36 пациентов, получавших лечение с 2002 по 2006 г., в основную (ОГ) – 30 пациентов, лечившихся по инновационной программе в период с 2003 по 2008 г. Принципиальным отличием программы лечения в основной группе было применение высоких доз метотрексата (как в неоадьювантном, так и в адьювантном режиме) в случае получения III–IV степени патоморфоза. У пациентов I и II контрольных и основной групп

В настоящее время в лечении локализованной остеосаркомы методом выбора лекарственной терапии принято считать режимы, основанные на сочетании высоких доз метотрексата, препаратов платины, доксорубицина, ифосфамида, этопозиды.

опухоль чаще поражала область нижних конечностей: 43 (87,8%), 32 (88,8%) и 26 (86,6%) пациентов соответственно. В области верхних конечностей опухоль встречалась гораздо реже: у 6 (12,2%), 2 (5,6%) и 3 (10,0%) пациентов соответственно. В контрольной группе II было диагностировано поражение костей таза в 1 случае, а в основной – поражение ребер. Средний объем опухоли в КГ I составил 398,7 см³; в КГ II – 277,2 см³; в ОГ – 322,7 см³.

Индуктивная химиотерапия в контрольной группе I проводилась в альтернирующем режиме, общее число курсов – 4 по следующей схеме:

- 1, 3-й курс: цисплатин 100 мг/м² в 1-й день, доксорубицин 30 мг/м² во 2, 3, 4-й дни. Препараты вводились внутриаартериально;
- 2, 4-й курс: этопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, ифосфамид 1800 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Затем проводился этап локального контроля и консолидирующая химиотерапия, аналогичная индукционной при получении лекарственного патоморфоза III–IV степени, либо смена режима, при этом препараты вводились внутривенно.

Индуктивная химиотерапия в контрольной группе II проводилась по аналогичной схеме, но отличалась системным введением химиопрепаратов. В контрольных группах I и II после индукции проводился этап локального

контроля и консолидирующая химиотерапия, аналогичная индукционной при лекарственном патоморфозе III–IV степени. В случае получения лекарственного патоморфоза I, II степени проводилась смена режима – этопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни; циклофосфамид 400 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни; карбоплатин 500 мг/м² в 4-й день.

Как уже было отмечено, в основной группе в случае получения III–IV степени патоморфоза больным назначали высокие дозы метотрексата (12 гр/м²) в неоадьювантном и адьювантном режиме. Программа лечения состояла из 4 альтернирующих курсов индуктивной химиотерапии, этапа локального контроля и консолидирующей химиотерапии, схема которой зависела от степени лекарственного патоморфоза.

Схема индуктивной химиотерапии

Блок А:

- цисплатин 50 мг/м² в 1, 2-й дни;
- доксорубицин 45 мг/м² в 3, 4-й дни.

Блок В – начинался с 2 последовательных введений высоких доз метотрексата:

- метотрексат 12 гр/м² (максимальная разовая доза 20 гр) в 1, 8-й дни, в/в капельно за 4 часа;
- кальция фолинат по 15 мг/м² в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;
- этопозид 150 мг/м² в 15, 16, 17-й дни;
- ифосфамид 3000 мг/м² в 15, 16, 17-й дни.

Блок С:

- метотрексат 12 гр/м² (максимальная разовая доза 20 гр) в 1, 8-й дни, в/в капельно за 4 часа;
- кальция фолинат по 15 мг/м² в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;
- цисплатин 50 мг/м² в 1, 2-й дни;
- доксорубицин 45 мг/м² в 3, 4-й дни.

Онкология



Блок D:

- цисплатин 50 мг/м² в 1, 2-й дни;
- ифосфамид 3000 мг/м² в 3, 4, 5-й дни.

До получения гистологического заключения проводился блок E:

- этопозид 150 мг/м² в 1, 2, 3-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м² в 1, 2, 3 -й дни, в/в капельно.

После получения гистологического диагноза с установлением степени лечебного патоморфоза проводится 4 блока полихимиотерапии.

- доксорубин 45 мг/м² в 17, 18-й дни, в/в капельно.

Блок BB:

- этопозид 150 мг/м² в 1, 2, 3-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м² в 1, 2, 3-й дни, в/в капельно.

Блок CC:

- метотрексат 8 гр/м² в 1, 8-й дни, в/в капельно;
- кальция фолиат по 15 мг/м² в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии; метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;

- клиренс эндогенного креатинина > 70 мл/мин;
- уровень трансаминаз в сыворотке не более 5 возрастных норм;
- билирубина – не более 3 возрастных норм.

Техника введения метотрексата

Перед введением высоких доз метотрексата необходимо провести гидратацию в следующем объеме:

- 5% раствор глюкозы 1000 мл/м²;
- физиологический раствор хлорида натрия 780 мл/м²;
- 4% раствор гидрокарбоната натрия 160 мл/м²;
- 7,5% раствор хлорида калия 60 мл/м².

Продолжительность инфузии составляла 12 часов. Затем проводилось собственно введение метотрексата.

Метотрексат в дозе 12 г/м² растворялся в 5% растворе глюкозы 500 мл/м² и 4% растворе гидрокарбоната натрия 60 мл/м², продолжительность инфузии составляла 4 часа. Затем следовала гидратация в объеме 3000 мл/м² с обязательным защелачиванием мочи, продолжительность инфузии от 48 часов и выше на фоне форсированного диуреза.

При проведении терапии высокими дозами метотрексата следует учитывать его взаимодействие с другими препаратами. Усиливают токсичность пенициллины, меркаптопурин, сульфаниламиды, ретиноиды, закись азота, цисплатин, неомицин, циклоспорин, омепразол, НПВС в высоких дозах, в том числе салицилаты; снижают эффективность холестирамин, витаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, фторурацил. При проведении терапии высокими дозами метотрексата необходим тщательный и своевременный мониторинг его концентрации в плазме крови с целью предупреждения токсичности.

Концентрация метотрексата в плазме крови, которая не вызывает проявлений токсичности:

Применение интенсивной ПХТ с включением высоких доз метотрексата возможно только при обеспечении тщательного мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке крови и адекватной сопроводительной терапии в клиниках, имеющих специализированные отделения для проведения интенсивных программ лечения.

Схема химиотерапии при получении I–II степени лечебного патоморфоза

1-й и 3-й блоки:

- цисплатин 50 мг/м² в 1, 2-й дни, в/в капельно;
- доксорубин 45 мг/м² в 3, 4-й дни, в/в капельно.

2-й и 4-й блоки:

- этопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, в/в капельно;
- циклофосфамид 400 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни в/в капельно;
- карбоплатин 500 мг/м² в 4-й день в/в капельно.

Схема химиотерапии при получении III–IV степени лечебного патоморфоза

Блок AA:

- метотрексат 8 гр/м² в 1, 8-й дни, в/в капельно;
- кальция фолиат по 15 мг/м² в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;
- цисплатин 50 мг/м² в 15, 16-й дни, в/в капельно;

- этопозид 150 мг/м² в 15, 16, 17-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м² в 15, 16, 17-й дни, в/в капельно.

Блок DD:

- цисплатин 50 мг/м² в 1, 2-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м² в 3, 4, 5-й дни, в/в капельно.

Условия для проведения химиотерапии высокими дозами метотрексата были следующими: удовлетворительное общее состояние больного, отсутствие системной воспалительной реакции и поражения слизистых оболочек, отсутствие плеврального выпота, асцита, выпотного перикардита, рН мочи в интервале от 7,5 до 8,0. Кроме того, показатели крови должны соответствовать следующим значениям.

Периферическая кровь:

- гранулоциты > 500 кл/мкл или лейкоциты > 1500 кл/мкл;
 - тромбоциты > 80 тыс. кл/мкл.
- Биохимический анализ крови:**
- креатинин, мочевины – N;



- 24-й час < 8,5–10 ммоль/л;
- 42-й час < 1 ммоль/л;
- 48-й час < 0,25 ммоль/л;
- 72-й час < 0,05 ммоль/л.

Начиная с 24-го часа от введения метотрексата пациентам назначается кальция фолинат в дозе 15 мг/м² через каждые 6 часов, 12 введений. При концентрации метотрексата на 42-й час > 5 ммоль/л доза кальция фолината рассчитывалась по формуле: кальция фолинат (мг) = метотрексат (мкмоль/л) × вес пациента (кг). В этом случае проводится в/в капельное введение кальция фолината в течение суток. При проведении терапии высокими дозами метотрексата чаще всего встречается гепато-, нефро- и гастроинтестинальная токсичность, что подтверждается многими исследованиями.

В нашем исследовании гепатотоксичность IV степени в виде транзиторного повышения ферментов печени отмечалась в 42,4% случаев, III степень гастроинтестинальной токсичности в виде тошноты и рвоты отмечалась в 74,3% случаев. Максимальные уровни АЛТ, АСТ (до 100 норм) отмечались у нескольких больных на третьи сутки после введения метотрексата, содержание ферментов снижалось до нормы на 7–8-е сутки. С целью коррекции гепатотоксичности применялся адеметионин, рекомендованный ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ для лечения токсических гепатитов, развившихся на фоне полихимиотерапии, у детей с онкогематологическими заболеваниями. Применение адеметионина потребовалось для сопровождения в 74,1% введений. При оценке динамики выведения метотрексата было выявлено, что возможны 2 пика повышения его концентрации в крови пациента: на 36-й и 60-й час. Это диктует необходимость тщательного лабораторного мониторинга для своевременной коррекции доз кальция фолината (Лейковорин). Наиболее часто встречалась задержка элиминации препарата на 72-м часу (36,4% случаев). Коррекция замедленной элиминации метотрексата достигается с по-

мощью форсированного диуреза на фоне гиперинфузии Лейковорина, введения альбумина, в наиболее тяжелых случаях требуется применение экстракорпоральных методов лечения.

Полученный от индуктивной терапии эффект позволил выполнить оперативные вмешательства у всех 30 пациентов основной группы и 47 (95,5%) пациентов контрольной группы I. В контрольной группе II частота оперативных вмешательств составила 26 (72,2%) случаев в связи с тем, что в группу входили больные с неоперабельными локализациями (кости таза). Следует отметить, что в основной группе количество органосохраняющих операций возросло до 86,7%, тогда как в контрольной группе I и II было выполнено 59,6 и 69,2% соответственно. Предпочтение отдается неинвазивным имплантам с возможностью проведения дистракции в течение всего периода роста ребенка. Это позволяет избежать многократных оперативных вмешательств, что особенно важно для детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Результаты

При сравнении непосредственной эффективности – полный эффект + частичный эффект – было выявлено, что в основной группе непосредственная эффективность была выше и составила 79,3% против 54,3 и 50% в контрольных группах I и II. Лекарственный патоморфоз III–IV степени был получен примерно у половины больных в контрольных группах и 75,2% – в основной группе. Концентрация метотрексата в сыворотке крови в 4-й час более 1300 мкмоль/л встречалась чаще у пациентов с III–IV степенью лекарственного патоморфоза (73,3% случаев).

При проведении интенсивной ПХТ было зарегистрировано по 1 случаю фатальной токсичности, не связанной с введением метотрексата, в основной группе и контрольной группе II. Дети погибли от двусторонней грибковой пневмонии, развившейся на фоне панцитопении. В контрольной группе

I на фоне панцитопении погибли трое детей, двое из них при явлениях сердечно-легочной недостаточности. Осложнения, связанные с внутриартериальным введением препаратов, в контрольной группе I отмечались в 38,8% случаев.

В настоящем исследовании оценивалась двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость (БВ): двухлетняя общая выживаемость в основной группе составила 93,3%, затем достигается плато в 83,2%. В контрольной группе I и II общая выживаемость составила 42,8 и 50,0% соответственно. В основной группе двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89,7%, при этом среди пациентов с уровнем метотрексата в 4-й час более 1300 мкмоль/л БВ составила 73,6% по сравнению с 57,4% среди больных, имевших низкую концентрацию.

Показатели безрецидивной выживаемости в контрольных группах I и II были равны соответственно 43,6 и 43,8%. Выживаемость пациентов в контрольных группах не различалась, таким образом, преимущества от внутриартериального введения не было получено при большем количестве осложнений регионарной терапии.

Выводы

1. Включение в программу лекарственной терапии высоких доз метотрексата позволяет существенно улучшить результаты лечения детей с локализованной остеосаркомой.
2. Путь введения лекарственных препаратов не влияет на повышение противоопухолевой активности. Системное введение препаратов позволяет избежать осложнений регионарной химиотерапии.
3. Применение интенсивной ПХТ с включением высоких доз метотрексата возможно только при обеспечении тщательного мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке крови и адекватной сопроводительной терапии в клиниках, имеющих специализированные отделения для проведения интенсивных программ лечения. ☺

Онкология



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей

К.м.н. Т.Т. ВАЛИЕВ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 12% среди злокачественных опухолей детского возраста и находятся на 3-м месте в структуре онкологической заболеваемости детей после острых лейкозов и опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Примерно 60% всех НХЛ составляют опухоли из периферических В-клеток (В-НХЛ), которые в детском возрасте представлены лимфомой Беркитта (ЛБ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (ПМВККЛ) [2]. Данные опухоли происходят из зрелых В-клеток и характеризуются разнообразными клиническими проявлениями с поражением нодальных и экстранодальных органов, быстрой диссеминацией и чрезвычайно агрессивным клиническим течением [3].

Современные программы полихимиотерапии (ПХТ), включающие дексаметазон, метотрексат, циклофосфамид, вепезид, цитозар, винкристин и антрациклиновые антибиотики, позволяют добиться выздоровления у 95–100% больных с начальными стадиями и 1–2-й прогностическими группами риска [4], в то время как при III–IV стадиях и прогностически неблагоприят-

ных 3–4-й группах риска лечение менее эффективно – бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет около 70% [5], что диктует необходимость поиска новых препаратов для совершенствования программ ПХТ прогностически неблагоприятных вариантов В-НХЛ. Одним из таких препаратов стала Мабтера (ритуксимаб) («Ф. Хоффман – Ля Рош Лтд», Швейцария), применение кото-

рой вместе с ПХТ (иммунохимиотерапия) значительно улучшило показатели БСВ при В-НХЛ у взрослых пациентов [6].

Ритуксимаб является химерным моноклональным анти-CD20 антителом, которое состоит из константного (человеческого) и переменного (мышинных) регионов. Такая структура обеспечивает высокоспецифическое связывание препарата с CD20-положительными клетками и низкую иммуногенность. Мишенью действия препарата является трансмембранный антиген CD20, который участвует в транспортировке ионов кальция через клеточную мембрану и дифференцировке В-клеток. В онтогенезе В-лимфоцита CD20 появляется на стадии пре-В-клетки и исчезает на этапе формирования плазматической клетки [7].

Механизм действия Мабтеры (ритуксимаба) обусловлен активацией компонентов комплемента (комплемент-зависимая цитотоксичность), антитело-зависимой цитотоксичностью, индукцией апоптоза, непосредственным антипролиферативным эффектом. Кроме того, ритуксимаб обладает



синергизмом действия с глюкокортикостероидами и антрациклиновыми антибиотиками [8]. Максимальная концентрация Мабтеры (ритуксимаба) в плазме крови составляет 465 мг/л, а период полувыведения – 8,6 сут. Плазменный клиренс достигает 0,038 л/ч. Следы Мабтеры (ритуксимаба) можно обнаружить в организме даже через 6 мес. после его введения [9].

Исторически становление режимов ПХТ в лечении В-НХЛ шло по пути эскалации доз химиопрепаратов, результатом чего стало повышение показателей общей и БСВ [10]. В настоящее время ПХТ при В-НХЛ носит мультиагентный характер, при этом важным условием успешного лечения является соблюдение интервалов (тайминга) между блоками ПХТ [11]. Учитывая сравнительно низкие показатели БСВ при прогностически неблагоприятных группах риска у детей с В-НХЛ, предложено проведение иммунохимиотерапии с Мабтерой (ритуксимабом) у данной категории больных.

На современном этапе в детской онкогематологии режимы терапии с Мабтерой (ритуксимабом) только начинают отрабатываться. Предлагается использование Мабтеры в режиме терапевтического «окна» (за 5 дней до начала основного курса ПХТ) [12], а также непосредственно перед началом каждого блока ПХТ, изучаются возможности включения ритуксимаба в программы поддерживающей терапии [13].

Материалы и методы

В исследование ДОГ РОНЦ было включено 38 детей, которым с октября 1999 г. по февраль 2010 г. впервые был установлен диагноз В-НХЛ, распространенная стадия (III–IV ст.), прогностически неблагоприятная (3–4-я гр.) группа риска. 18 детей составили группу сравнения, которым проводилось лечение по протоколу В-NHL-BFM95, а в программу лечения детей основной группы (n = 20) к протоколу В-NHL-BFM95 была добавлена Мабтера (ритуксимаб), которая вводилась в 0-й день каж-

дого блока ПХТ в дозе 375 мг/м². Согласно программе ПХТ В-NHL-BFM95 при 3-й прогностической группе риска проводится 5 блоков ПХТ, включающих дексаметазон, цитозар, винкристин, вепезид, высокие дозы метотрексата, циклофосфан, доксорубин (AA-BB-CC-AA-BB), тогда как при 4-й

Результаты и обсуждение

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) [16], на основании морфо-иммунологического и в ряде случаев цитогенетического исследования опухолевой ткани среди всех пациентов с В-НХЛ (38 детей) ЛБ была диагностирована у

Таблица 1. Характеристика детей с В-НХЛ

Признак	Основная группа (n = 20)		Группа сравнения (n = 18)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики / девочки	16 / 4	80 / 20	15 / 3	83 / 17
Возраст	8,6 лет (от 4 до 14 лет)		7,8 лет (от 2 до 13 лет)	
Вариант В-НХЛ: ЛБ	14	70	15	83,3
ДВККЛ	2	10	2	11,2
ПМВККЛ	4	20	1	5,5
Стадия:	III ст.	12	10	55,5
	IV ст.	8	8	44,4
Группа риска:	3-я	8	5	27,8
	4-я	12	13	72,2
Поражение костного мозга	8	40	6	33,3
Поражение ЦНС	3	15	2	11,2
Асцит	11	55	10	55,5
Плеврит	4	20	4	22,2
Гемодиализация	4	20	2	11,2
Размеры опухоли более 10 см	13	65	9	50

группе – 6 блоков (AA-BB-CC-AA-BB-CC). Всего было проведено 112 введений Мабтеры (ритуксимаба) (при 3-й группе риска – по 5, а при 4-й группе риска – по 6 инъекций).

Стадия опухолевого процесса устанавливалась по классификации S. Murhpy [14], а прогностическая группа риска – согласно критериям, разработанным немецкой группой исследователей BFM [15]. Распространенность опухолевого процесса оценивалась с помощью методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, а в ряде случаев – магнитно-резонансная томография) и радиоизотопных методов (⁶⁷Ga и ⁹⁹Tc). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SRSS10.

76%, ДВККЛ – у 10% и ПМВККЛ – у 14% больных. Состояние детей при поступлении было тяжелым и крайне тяжелым, что обусловлено выраженным лимфопролиферативным синдромом, интоксикацией, кахексией, острой почечной недостаточностью, вызванной синдромом спонтанного опухолевого лизиса. При локализации опухоли в средостении отмечалось затруднение дыхания за счет сдавления опухолью трахеи и выраженного синдрома верхней полой вены. У большинства больных размеры опухоли превышали 10 см, у половины пациентов был выявлен опухолевый асцит, у 20% – плеврит, в 30% случаев отмечалось поражение костного мозга, у 15% больных – ЦНС. В период проведения префазы (дексаметазон и циклофосфан) протокола В-NHL-BFM95 развивался синдром



острого лизиса опухоли, потребовавший проведения гемодиализации у 20% больных основной группы и у 11,2% детей из группы сравнения.

В целом основная группа и группа сравнения оказались сопоставимы по полу, возрасту, морфо-иммунологическому варианту В-НХЛ, стадиям и группам риска (табл. 1).

Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 100% больных, получавших Мабтеру, показатель БСВ в этой группе составил 93,10 +/- 6,78% (медиана наблюдения 41,32 +/- 3,14 мес.). В группе сравнения ПР была получена у 72% больных, частичная ремиссия (ЧР) – у 20%. Следует отметить, что все случаи ЧР при прогностически неблагоприятных группах риска В-НХЛ закончились прогрессированием опухоли и БСВ составила 72,2 +/- 10,56% (медиана наблюдения 103,78 +/- 14,6 мес.) (рис. 1).

Переносимость ритуксимаба оказалась удовлетворительной. Побочные реакции отмечались, как правило, при первом введении препарата у 8 (40%) детей и были представлены крапивницей, кожным зудом и в одном случае бронхоспазмом. Данные реакции быстро купировались введением антигистаминных препаратов, дополнительное назначение глюкокортикоидов потребовалось 2

Учитывая сравнительно низкие показатели БСВ при прогностически неблагоприятных группах риска у детей с В-НХЛ, предложено проведение иммунохимиотерапии с Мабтерой (ритуксимабом) у данной категории больных. На современном этапе в детской онкогематологии режимы терапии с Мабтерой (ритуксимабом) только начинают отрабатываться. Предлагается использование Мабтеры в режиме терапевтического «окна» (за 5 дней до начала основного курса ПХТ), а также непосредственно перед началом каждого блока ПХТ, изучаются возможности включения ритуксимаба в программы поддерживающей терапии.

(10%) больным. При последующих введениях ритуксимаба побочных реакций не было.

Химиотерапию дети переносили удовлетворительно. Длительность циркуляции метотрексата после его введения в высоких дозах (5000 мг/м²) не увеличилась в обеих анализируемых группах пациентов и составила 66–72 часа. Инфекционные осложнения отмечались в различной степени у всех больных. Так, мукозит II–IV степени после проведения ПХТ с метотрексатом был выявлен у 100% детей в обеих группах. Длительность миелотоксического

агранулоцитоза (МТА) составила от 3 до 7 дней, наиболее длительным был МТА после блока СС, включающего цитозар (3000 мг/м² x 2 р/д). При оценке профиля безопасности терапии оказалось, что частота фебрильных нейтропений, гематологическая токсичность и инфекционные осложнения были сопоставимы в обеих группах больных.

Таким образом, иммунохимиотерапия по программе В-NHL-VFM95 с Мабтерой (ритуксимабом) в условиях адекватной сопроводительной терапии позволила увеличить число полных ремиссий до 100% против 72% в группе сравнения, а также улучшить показатели выживаемости детей с крайне неблагоприятными группами риска и поздними стадиями В-НХЛ. Включение Мабтеры (ритуксимаба) не привело к увеличению частоты инфекционных осложнений и усилению токсичности терапии. Следует полагать, что дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярно-генетических основ лимфомогенеза, позволят определить новые мишени для таргетной терапии НХЛ у детей, индивидуализировать лечение и повысить выживаемость большинства пациентов. В настоящее время можно рекомендовать использование Мабтеры в сочетании с химиотерапией у данного контингента больных. ☺

Литература
→ с. 57

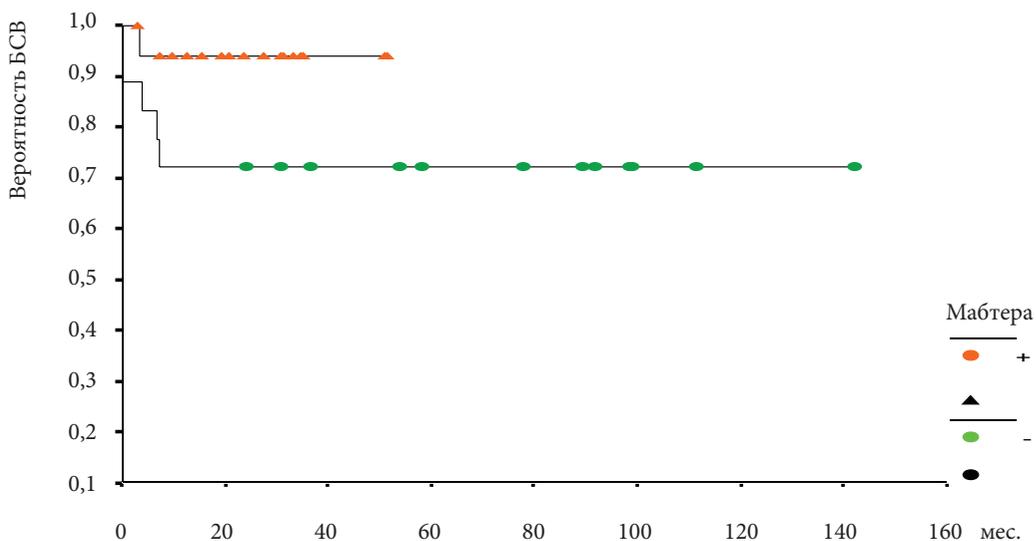
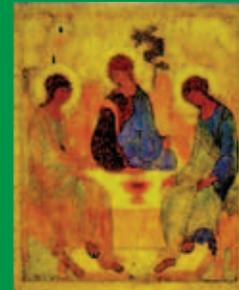


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость детей с прогностически неблагоприятными вариантами В-НХЛ в зависимости от включения в программу ПХТ Мабтеры (ритуксимаба) ($p = 0,09$)



XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



11–15 апреля 2011 года г. Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Хронические неинфекционные заболевания человека: профилактика, лечение, мониторинг, стратегии сокращения факторов риска ■ Первичная медико-социальная помощь: пути совершенствования ■ Медицинская этика, деонтология, мораль современного врачебного сообщества ■ Стратегия и тактика лечения основных заболеваний человека с позиций доказательной медицины ■ Инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям ■ Новые технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Актуальные вопросы неврологии и психиатрии ■ Эндокринологические заболевания в акушерско-гинекологической практике ■ Безопасность применения лекарственных средств ■ Информационные технологии в медицине

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Артериальная гипертония
- Гастроэнтерология
- Пульмонология
- Неврология
- Ревматология
- Эндокринология (сахарный диабет)
- Онкология
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Неонатология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Лечение основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XII выпуск).

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 10	30. 12. 10
Тезисы	01. 09. 10	15. 12. 10
Конкурсные работы	01. 09. 10	18. 01. 11
Регистрационные карты	01. 09. 10	05. 04. 11
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 10	11. 03. 11

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Доксорубицин: вклад в современную противоопухолевую терапию

К.м.н. М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, Е.И. ЧИЧИКОВ

За последние 30 лет было создано более 2000 различных препаратов, обладающих противоопухолевым действием.

Клинические исследования многих из этих препаратов проводятся непрерывно, но доксорубицин, разработанный более 40 лет назад, до сих пор остается наиболее широко применяемым препаратом из всех антрациклинов и одним из наиболее часто используемых цитостатиков.

Доксорубицин впервые выделен из гриба *Streptomyces peucetius* в ходе исследований, проведенных компанией *Farmitalia Research Laboratories* в начале 1960-х гг. В 1974 г. доксорубицин был зарегистрирован для клинического применения в США [1, 2]. Впоследствии были предприняты неоднократные попытки модификации препарата, однако производные доксорубицина уступали ему по степени противоопухолевой активности.

Доксорубицин представляет собой антрациклиновый антибиотик I класса, он одинаково подавляет синтез ДНК и РНК. Наиболее чувствительны к препарату клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла. Существуют два основных механизма действия препарата, которые вызывают гибель опухолевой клетки.

1. Интеркаляция. Доксорубицин встраивается между двумя соседними нуклеотидами, при этом образуется прочное взаимодействие между ДНК и антрациклиновым кольцом, благодаря чему нарушается синтез ДНК и транскрипция.

2. Ингибирование фермента. Доксорубицин связывает и ингибирует топоизомеразу II – один из ключевых ферментов синтеза ДНК.

Кроме того, в результате метаболизма препарата вырабатываются свободные радикалы кислорода, повреждающие ДНК и нарушающие синтез последней [1, 2].

Абсорбция препарата высокая, распределение происходит равномерно. Доксорубицин не преодолевает гематоэнцефалический барьер. Связь с белками плазмы составляет 74–76%.

Доксорубицин метаболизируется в гепатоцитах с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицина под действием внутриклеточных оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что обуславливает кардиотоксичность препарата. После внутривенного введения вещество быстро исчезает из сыворотки крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. Период полувыведения (T_{1/2}) для доксорубици-

на и доксорубицинола составляет 20–48 часов. Выведение: 40% препарата выводится в неизменном виде с желчью в течение 5 дней, 5–12% (в том числе с метаболитами) – с мочой в течение 5 дней.

Доксорубицин (в том числе Доксорубицин-Эбеве) – одно из наиболее часто применяемых противоопухолевых средств. Препарат обладает активностью как в отношении солидных эпителиальных и неэпителиальных опухолей, так и в отношении некоторых миелопролиферативных заболеваний.

Показаниями к применению Доксорубицина-Эбеве являются практически все злокачественные новообразования: рак молочной железы, рак легкого, мезотелиома, рак пищевода, рак желудка, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, инсулинома, карциноид, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, злокачественная тимомы, рак яичников, герминогенные опухоли яичка, трофобластические опухоли, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак шейки матки, саркома матки, саркома Юинга, рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Вильмса, остеогенная саркома, саркома мягких тканей, саркома Капоши [1, 2]. В научной литературе первые сообщения о доксорубицине появились еще в 1972 г., когда начались активные клинические исследования препарата в терапии злокачественных опухолей. Одним из первых было проведено исследование эффективности доксорубицина



в монотерапии метастатического рака молочной железы. Объективный ответ на лечение доксорубицином сравнивался с результатами, достигнутыми при использовании цитостатиков, являвшихся в те годы стандартом лечения рака молочной железы, – циклофосфамида, метотрексата, 5-фторурацила. Объективный ответ в группе пациентов, получавших доксорубицин, составил 36% (44 из 121); при применении циклофосфамида, метотрексата, 5-фторурацила – 34, 33, 26% соответственно. Кроме того, сравнение проводилось с группой, в которой применялись комбинации стандартных цитостатиков. Эффективность доксорубицина в монотерапии оказалась аналогичной различным комбинациям цитостатиков [4].

Тогда же было проведено исследование по сравнению эффективности доксорубицина в монотерапии и пятикомпонентной «схемы Купера» (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, преднизолон), применявшейся в прерывистом и непрерывных режимах для лечения метастатического рака молочной железы. Было установлено, что эффективность доксорубицина составила 55%, по сравнению с 59% при использовании прерывистого варианта «схемы Купера» и 65% при назначении непрерывного варианта. Таким образом, терапевтический потенциал доксорубицина оказался аналогичным пятикомпонентному режиму, при этом последний характеризуется значительной токсичностью [4].

Высокая противоопухолевая активность нового препарата побудила исследователей к разработке и изучению комбинаций препаратов, основой которых являлся доксорубицин.

В рандомизированном исследовании II фазы E2104 больные раком молочной железы были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия бевацизумаба в составе схемы лечения, причем базовым являлся следующий режим: доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² каждые 14 дней в течение 4 циклов с последующей терапией таксанами. Несомненно, ведущей целью данного исследо-

вания было определение эффективности и токсичности бевацизумаба, тем не менее актуальность доксорубицина в лечении рака молочной железы осталась неоспоримой [19].

Клинические исследования доксорубицина активно проводились и при других опухолевых заболеваниях. Одним из первых опубликованных оригинальных исследований было крупное исследование II фазы, в рамках которого проводилась химиотерапия солидных и несолитных опухолей двумя дозами препарата – 60 и 75 мг/м². Выяснилось, что наибольшую активность в лечении солидных опухолей доксорубицин проявлял при саркомах [3]. При саркоме Юинга активность доксорубицина составила 48% (11/29); чуть меньшая активность наблюдалась в лечении остеогенных сарком – 35% (11/35); при лечении мягкотканых сарком объективный ответ составил 30–36% [5]. Сочетание химиотерапии с хирургическим лечением и лучевой терапией дало наиболее эффективный результат – высокую медиану времени до прогрессирования опухоли (47 месяцев; при минимальной 16 месяцев и максимальной 82 месяца) [5, 6].

Чуть позже доксорубицин впервые был исследован в лечении рака легкого. Препарат использовался в монотерапии, а объективный ответ, полученный при анализе данных, сравнивался с результатами применения наиболее распространенных на тот момент препаратов, используемых для лечения рака легкого, – ломустина, циклофосфамида, метотрексата, гексаметилмеламина, мехлоретамина. Частота объективного ответа при применении этих препаратов в монотерапии составила 27, 23, 25, 20, 36% соответственно. Частота объективного ответа в группе пациентов (n = 226), получавших доксорубицин, составила 26%, что сравнимо с результатом, полученным в других группах [7].

В нескольких последующих клинических исследованиях описана активность доксорубицина в комбинации с другими препаратами (этопозид, винкристин, циклофосфамид, цисплатин) в отношении

диссеминированного мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Все комбинации препаратов на основе доксорубицина продемонстрировали большую частоту объективного ответа и некоторое увеличение времени до прогрессирования опухоли по сравнению с монотерапией доксорубицином [8, 9].

В нескольких клинических исследованиях продемонстрирована эффективность доксорубицина в терапии диффузной мезотелиомы плевры. Частота объективного эффекта составила 15%. Применение доксорубицина в комбинации с другими препаратами позволило увеличить выживаемость пациентов по сравнению со стандартной химиолучевой терапией [10, 11].

В комбинации с этопозидом и цисплатином доксорубицин применялся в химиотерапии диссеминированного и местнораспространенного рака желудка. В исследовании по изучению эффективности предоперационной химиотерапии при местнораспространенном и нерезектабельном раке желудка проводилось лечение в режиме доксорубицин + этопозид + цисплатин. Частота объективного эффекта составила 70% (23/33), а частота полной регрессии – 21% (7/33). 19 пациентам, у которых наблюдался объективный эффект, было выполнено хирургическое лечение. Медиана выживаемости составила 18 месяцев, а в группе пациентов с полной регрессией опухоли, подтвержденной морфологически, медиана выживаемости составила 24 месяца [12].

Многоцентровое исследование II фазы показало также высокую эффективность комбинации доксорубицин + этопозид + цисплатин у больных с метастатическим раком желудка. Объективный эффект составил 64%, частота полной регрессии – 21%. Медиана выживаемости для всех пациентов составила 9 месяцев. В группе пациентов, достигших полной регрессии, выживаемость увеличилась до 17 месяцев, а среди больных с полной морфологической регрессией медиана выживаемости составила 23 месяца [13].

Онкология

Активность доксорубицина в отношении опухолей женской репродуктивной системы была продемонстрирована в исследовании эффективности препарата в комбинации с цисплатином и циклофосфаном в лечении рака яичников по сравнению с комбинацией без доксорубицина. В исследовании III фазы участвовали 125 пациентов, которым до этого было проведено хирургическое лечение. В группе пациентов, получавших доксорубицин в составе комбинации, отмечалось значительное увеличение частоты объективного эффекта – 56,2% (40,6% полной регрессии) по сравнению с 46% в группе пациентов, получавших цисплатин и циклофосфамид, а также небольшое увеличение общей выживаемости [14].

J.E. Ang и соавт. опубликовали данные исследования доксорубицина в химиотерапии опухолей женской репродуктивной системы, в котором пациентки с распространенным или рецидивирующим раком эндометрия и карциносаркомой получали так называемую дублитную схему: четыре цикла карбоплатин (AUC-5) и доксорубицин (50 мг/м^2) + четыре цикла карбоплатин (AUC-5) и паклитаксел (175 мг/м^2) с 21-дневными интервалами. Были получены высокие результаты лечения: объективный ответ был зарегистрирован у 82,1 и 66,7% больных раком эндометрия и карциносаркомой соответственно. При среднем сроке наблюдения 21 месяц медиана времени до прогрессирования составила 15,3 и 12,0 месяцев для больных раком эндометрия и карциносаркомой соответственно. При этом было показано, что данный режим не сопровождался усилением токсичности и удовлетворительно переносился пациентами [18].

Доксорубицин обладает активностью и при гормонорефрактерном раке предстательной железы. В исследовании было включено 25 пациентов, которым еженедельно вводился доксорубицин в дозе 20 мг/м^2 . Наблюдаемый объективный эффект составил 84% [15].

Эффективность доксорубицина, как и других противоопухолевых

агентов, одной из первых была исследована в лечении метастатического рака мочевого пузыря. Объективный эффект на лечение доксорубицином составил 33% (15/52). Аналогичной доказанной эффективностью на тот момент обладал лишь 5-фторурацил (объективный ответ 35%) [16].

Помимо системного применения доксорубицина в лечении рака мочевого пузыря возможно также внутривезикулярное введение препарата в режиме адьювантной терапии. В качестве химиотерапевтического агента при лечении рака эндометрия доксорубицин был исследован в комбинации с цисплатином (1991). Данный подход продемонстрировал наибольший объективный эффект [17].

К списку нозологий, для лечения которых применяется доксорубицин, необходимо добавить саркому Капоши. Результаты исследований эффективности препарата при лечении этого заболевания были впервые опубликованы в 1984 г.

В терапии гемобластозов применение препарата показано при остром лимфобластном лейкозе, остром миелобластном лейкозе, хроническом лимфолейкозе, болезни Ходжкина и неходжкинских лимфомах, множественной миеломе.

Стоит отметить, что относительно небольшая стоимость доксорубицина в сравнении с другими препаратами позволяет широко применять его в современной онкологической практике. Так, по данным литературного анализа Н.А. Azim и соавт., при лечении больных неходжкинскими лимфомами добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии в режиме циклофосфамид + винорельбин + адриамицин + преднизолон улучшало результаты терапии, однако по экономическим соображениям применение ритуксимаба было не всегда возможным. В таких случаях, согласно данным исследований 1990-х гг., именно интенсивность дозы доксорубицина в составе различных схем лечения является ключевым фактором увеличения выживаемости пациентов, подчеркивается в обзоре [20].

Таким образом, исследования доксорубицина сыграли огромную

роль в разработке различных режимов химиотерапии солидных опухолей, при этом препарат по-прежнему не теряет своей актуальности в лечении многих нозологий. Доксорубицин-Эбеве обладает умеренной токсичностью, которая эффективно контролируется.

Из основных побочных эффектов препарата следует отметить следующие.

Со стороны органов кроветворения возможна лейкопения и нейтропения (пик нейтропении приходится на 10–14-е сутки цикла); реже возникает тромбоцитопения и анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в качестве ранней кардиотоксичности возможна синусовая тахикардия, неспецифические изменения волн ST-T; также возможна тахикардия, желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса. Поздними проявлениями токсического поражения миокарда может быть снижение фракции выброса левого желудочка с проявлениями застойной сердечной недостаточности или без них. Образующиеся вследствие метаболизма доксорубицина свободные радикалы вызывают повреждение актино-миозинового комплекса мышечных волокон с последующим развитием дилатационной кардиомиопатии.

Со стороны пищеварительной системы токсичность препарата может проявляться анорексией, тошнотой, рвотой, стоматитом, эзофагитом, диареей, колитом. Возможно также повышение уровня общего билирубина и печеночных ферментов.

Со стороны кожи и кожных придатков основным побочным эффектом является полная обратимая алопеция.

В заключение необходимо отметить, что на сегодняшний день доксорубицин остается одним из приоритетных препаратов в лечении многих опухолевых заболеваний. Доксорубицин стал основой для различных комбинаций противоопухолевых лекарств, многие из которых являются стандартами терапии солидных опухолей. ☺



Компания «Сандоз» предлагает онкологические препараты «Эбеве» – европейские дженерики, качество и безопасность которых обеспечиваются группой компаний «Новартис».

- Европейское производство
- Удобные и экономичные флаконы
- Широкий ассортимент готовых к применению цитостатиков для химиотерапии

a Novartis company

 The comprehensive approach

123317 Москва
Пресненская набережная
д. 8, строение 1
комплекс «Город столиц»
8 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09

Рег. номера:
П № 015197/01
ЛСР-009900/08
П № 015975/01

Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей

Д.м.н. С.В. ШИРЯЕВ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются редкими новообразованиями, которые характеризуются наличием механизма захвата нейроаминов и/или рецепторами пептидов на клеточной мембране. Эти особенности лежат в основе клинического использования специфических радиомеченых лигандов как для визуализации, так и для терапии НЭО. Радиомеченый метайодбензилгуанидин (МИБГ) был первым радиофармпрепаратом (РФП), используемым для специфической визуализации катехоламиносекретирующих опухолей (феохромочитома, параганглиома, нейробластома). Данный РФП до сих пор остается методом выбора для диагностики и мониторинга этой группы НЭО. У больных со злокачественными опухолями сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ является обязательным этапом отбора пациентов для ^{131}I -МИБГ терапии.

МИБГ имеет сходство по химической структуре с норадреналином. Первоначально этот препарат был разработан для получения изображения мозгового слоя надпочечников и сердца, то есть органов, имеющих богатую симпатическую иннервацию. Поступление норадреналина, так же как и его аналога МИБГ, в клетку осуществляется двумя путями. Первый механизм включения характерен для симпатического нейрона и осуществляется системой рецептор/транспорт. Это специфичный вид захвата норадреналина, который имеет зависимость от наличия натрия, энергии и температуры и работает при низких концентрациях этого гормона. Кроме того, этот механизм нарушается всеми лекарственными средствами, блокирующими транспорт норадреналина. При повышении содержания гормона в действие вступает второй механизм посту-

пления норадреналина в клетки, обусловленный, как предполагается, диффузией. Этот неспецифичный путь включения гормона не зависит от наличия натрия, энергии и температуры [1]. Особое значение в механизме включения МИБГ в опухолевые клетки отводится так называемым синаптическим везикулярным протеинам: синаптический везикулярный протеин 2 (SV2), нейроэндокринный секреторный протеин 55 (NESP55) и везикулярные моноаминные транспортеры 1 и 2 (VMAT 1 и 2). SV2 экспрессирован при всех эндокринных опухолях гастроинтестинального тракта и поджелудочной железы и полностью отсутствует при аденокарциномах. NESP55 был экспрессирован при нейробластоме, феохромоцитоме надпочечников и при некоторых НЭО поджелудочной железы. VMAT 1 и 2 экспрессированы при продуцирующих амины опухолях гастроинтестинального

тракта (высоко дифференцированные НЭО желудка, тощей кишки и аппендикса, происходящих из энтерохромаффинных клеток) и при некоторых продуцирующих пептиды НЭО поджелудочной железы [2]. Зарубежными исследователями было установлено, что среди продуцирующих амины опухолей существует разница по экспрессии VMAT. При продуцирующих серотонин НЭО, например, высокодифференцированные НЭО (ВДНЭО) тощей кишки и аппендикса экспрессированы преимущественно VMAT 1, в то время как при продуцирующих гистамин ВДНЭО желудка практически полностью экспрессированы VMAT 2 [3]. Проведенные исследования показали: информация о типе и степени экспрессии VMAT при НЭО будет чрезвычайно полезна для отбора пациентов, пригодных для диагностики и лечения с помощью меченого МИБГ [4]. Изучение внутриклеточного механизма включения МИБГ путем субклеточного фракционирования надпочечников собак продемонстрировало, что этот препарат накапливается в хромоаффинных гранулах цитоплазмы, являющихся специализированными органеллами, секретирующими катехоламины [5]. При дальнейшем изучении оказалось, что меченый радиоактивным йодом МИБГ пригоден для диагностики (^{123}I) и лечения (^{131}I) различных катехоламиносекретирующих опухолей, в частности феохромоцитомы и нейробластомы. Причем этот РФП интенсивно включается как в первичную опухоль, так и в метастатические очаги и рецидивы. Сцинтиграфия с МИБГ является эффективным методом локализации феохромоцито-



мы всех типов. Сюда включают спорадическую доброкачественную феохромоцитому надпочечника; спорадическую доброкачественную вненадпочечниковую феохромоцитому (функционирующую параганглиому) с локализацией на шее, в грудной клетке, брюшной полости и тазу; злокачественную феохромоцитому, в том числе метастазы в кости, печень, легкие, лимфатические узлы и другие органы, местную распространенность и рецидивы [6]. Было установлено, что ^{123}I -МИБГ более интенсивно включается в доброкачественные, односторонние надпочечниковые феохромоцитомы по сравнению со злокачественными, двухсторонними надпочечниковыми и вненадпочечниковыми опухолями. Чувствительность и специфичность скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ при диагностике феохромоцитомы составляют соответственно 87 и 99% [7]. При диагностике нейроblastомы у детей чувствительность и специфичность скинтиграфии с МИБГ достигают 94 и 95% соответственно [8]. Что касается карциноидных опухолей, эффективность скинтиграфии с МИБГ при обследовании этой группы больных оказалась более низкой и, по данным литературы, составила 61–73% [9]. Это объясняется значительной гетерогенностью карциноидных опухолей, связанной с их различным онтогенетическим происхождением. Так, было установлено: меченый МИБГ более интенсивно включается в ВДНЭО, происходящие из средней кишки (опухоль тощей и слепой кишки, особенно серотонинсекретирующие опухоли), по сравнению с ВДНЭО, развивающимися из передней кишки (опухоль желудка и поджелудочной железы) [10]. Однако, по данным других исследователей, около 70% метастатических очагов в печени при ВДНЭО накапливают меченый МИБГ. Это прежде всего относится к функционально активным метастазам, часто обуславливающим клинические проявления карциноидного синдрома [11]. Скинтиграфия с ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мечеными аналогами соматостатина (ДТРА-ОС, НУНИС-ТОС) стала основным методом визуализации

НЭО, особенно тех, которые обладают высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов, таких как гастроэнтеропанкреатические (ГЭП) опухоли. Эта методика рутинно используется для локализации первичной опухоли, оценки распространенности опухолевого процесса, мониторинга эффективности лечения и при отборе пациентов для радиорецепторной терапии. Октреотид является синтетическим аналогом нейропептида соматостатина, молекула которого состоит из 14 аминокислот. Биологическое действие соматостатина заключается в подавлении синтеза гормона роста, инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина и кальцитонина. Этот нейропептид также обладает антипролиферативной активностью и подавляет ангиогенез опухолей [12]. Свою биологическую активность соматостатин реализует через свои специфические рецепторы. Большинство высокодифференцированных карциноидных опухолей и НЭО поджелудочной железы обладают повышенной экспрессией рецепторов соматостатина на поверхности своих клеток, что широко и успешно используется для диагностики и лечения этой группы опухолей [13]. В настоящее время выделяют по крайней мере 5 подтипов рецепторов соматоста-

и его пролонгированная форма Октреотид-депо. Впоследствии Октреотид был помечен диагностическими и терапевтическими радионуклидами с целью создания РФП для диагностики и лечения НЭО. Среди разработанных и изученных меченых соединений наиболее широкое применение и признание в радионуклидной диагностике НЭО получил ^{111}In -октреотид. Причем однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с использованием этого РФП имеет большую информативность по сравнению с планарной скинтиграфией при диагностике, например, абдоминальных ВДНЭО [15]. По данным зарубежных исследователей, ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом, обладая аналогичной чувствительностью с рентгеновской компьютерной томографией (РКТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) (92,3%), имела более высокую специфичность (100 и 85,7% соответственно) при диагностике метастатического поражения печени у 149 больных с ГЭП НЭО, среди которых было 62 пациента с ВДНЭО [16]. Однако существует мнение: хотя скинтиграфия с ^{111}In -октреотидом изменила стратегию визуализации НЭО и стала одной из основных методик при их диагностике, анатомо-

Меченый радиоактивным йодом МИБГ пригоден для диагностики (^{123}I) и лечения (^{131}I) различных катехоламиносекретирующих опухолей, в частности феохромоцитомы и нейроblastомы. Причем этот РФП интенсивно включается как в первичную опухоль, так и в метастатические очаги и рецидивы.

тографические методы остаются необходимыми для точной локализации скинтиграфических находок. Тем более что чувствительность ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом существенно зависит от размеров метастазов в печень: при очагах < 7,0 мм, от 8,0 до 14,0 мм и > 15,0 мм чувствительность метода составила 22, 35 и 64% соответственно. При этом не было выявлено зависимости информативности ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом от функциональной активности мета-

тографические методы остаются необходимыми для точной локализации скинтиграфических находок. Тем более что чувствительность ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом существенно зависит от размеров метастазов в печень: при очагах < 7,0 мм, от 8,0 до 14,0 мм и > 15,0 мм чувствительность метода составила 22, 35 и 64% соответственно. При этом не было выявлено зависимости информативности ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом от функциональной активности мета-



стазов в печень [17]. При анализе результатов скинтиграфии с ^{111}In -октреотидом, выполненной у 160 больных ГЭП НЭО (из них 38 пациентов с ВДНЭО), было показано, что по данным радионуклидного метода у 24% больных была изменена стадия заболевания в сторону увеличения распространенности опухолевого процесса. В связи с этим у 25% пациентов было отменено ранее запланированное хирургическое лечение метастазов в печень. Авторы этой работы пришли к заключению, что скинтиграфия с ^{111}In -октреотидом может быть предложена в качестве исследования первой линии у пациентов с клиническим и биологическим диагнозом ГЭП НЭО для отбора пациентов с изолированным вторичным поражением печени, пригодных для метастазэктомии [18]. В литературе представлены данные о корреляции экспрессии рецепторов соматостатина на ВДНЭО и уровней опухолевых маркеров.

и/или рецепторной (меченый октреотид) визуализации. Было установлено, что наиболее универсальным фактором, понижающим туморотропность РФП, является дедифференцировка НЭО. Причем это влияние более выражено при скинтиграфии с меченым МИБГ. Другими словами, в процессе перехода злокачественных опухолей из высокодифференцированного состояния в низкодифференцированное в первую очередь происходят выраженные метаболические нарушения, а уже позже возникают изменения рецепторного статуса. По этой причине низкая дифференцировка НЭО является строго негативным фактором, предопределяющим неудовлетворительную тропность меченого МИБГ и, соответственно, неудачу визуализации таких опухолей. Кроме того, было констатировано, что на туморотропность меченого октреотида мало влияет органная принадлежность НЭО и их функциональная

графия с ^{111}In -октреотидом является наиболее эффективным методом диагностики ВДНЭО и доброкачественных (нефункционирующих) параганглиом, а скинтиграфия с ^{123}I -МИБГ имеет преимущества при визуализации феохромоцитомы и злокачественной (функционально активной) параганглиомы [22].

Значительные успехи в диагностике НЭО были достигнуты в последние годы благодаря разработке высокоспецифичных РФП для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), которые отражают различные метаболические особенности НЭО. Это касается изучения углеводного метаболизма с ^{18}F -фтордеоксиглюкозой (18F-ФДГ). Эффективность диагностики НЭО опухолей с помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ зависит от степени дифференцировки этих новообразований и уровня пролиферативной активности, который определяется по экспрессии антигена Ki-67. Наиболее интенсивно ^{18}F -ФДГ аккумулируют низкодифференцированные НЭО с высокой пролиферативной активностью [23].

Основываясь на концепции захвата предшественников аминов и декарбоксилирования (APUD), были разработаны меченые ^{18}F и ^{11}C предшественники серотонина: дигидроксифенилаланин (DOPA) и 5-гидрокси-L-триптофан (5-НТР), которые наиболее эффективно применяются при исследовании больных НЭО с повышенным уровнем сыровоточного серотонина [24]. Чрезвычайно перспективным РФП является ^{68}Ga -октреотид, который, используя преимущества ПЭТ, позволяет значительно повысить чувствительность рецепторной визуализации НЭО [25].

Для радионуклидной терапии НЭО созданы и успешно применяются аналоги соматостатина, меченные терапевтическими радионуклидами ^{90}Y и ^{177}Lu [26].

В России на сегодняшний день успешно применяются отечественные ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -октреотид (ЗАО «Фарм-Синтез»). В 2011 г. планируются клинические испытания отечественного генератора ^{68}Ga , который будет использоваться для приготовления ^{68}Ga -октреотида. ☺

В России на сегодняшний день успешно применяются отечественные ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -октреотид (ЗАО «Фарм-Синтез»). В 2011 г. планируются клинические испытания отечественного генератора ^{68}Ga , который будет использоваться для приготовления ^{68}Ga -октреотида.

Было установлено, что скинтиграфия с ^{111}In -октреотидом наиболее эффективна при обследовании больных ВДНЭО, имеющих повышенные уровни 5-гидрокси-индолуксусной кислоты в суточной моче и хромаграна А в плазме крови [19]. Параллельное применение конкурирующих немеченых аналогов соматостатина, по данным большинства исследователей, не влияет на эффективность скинтиграфии с ^{111}In -октреотидом, а в ряде работ констатируется даже улучшение качества изображения при таком сочетании терапевтического и диагностического препаратов [20]. Важным направлением в исследованиях является сравнительное изучение факторов, предопределяющих включение РФП в метастатические ГЭП НЭО в процессе метаболической (радиомеченый МИБГ)

активность. И наоборот, информативность скинтиграфии с меченым МИБГ была более низкой при исследовании больных с панкреатическими и гастроэнтеральными НЭО, онтогенетически происходящими из передней и задней кишки, а также с функционально неактивными опухолями. По мнению исследователей, меченый МИБГ наиболее тропен к функционально активным гастроэнтеральным НЭО, опухолям, онтогенетически происходящим из средней кишки (энтерохромоаффинноклеточные опухоли), и метастазам ГЭП НЭО из невыявленного первичного очага (которым в значительной части наблюдений, по-видимому, является трудно диагностируемая опухоль тонкой кишки) [21]. В одном из крупных зарубежных обзоров констатируется: скинти-

План научно-практических мероприятий и специализированных выставок

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России на 2011 год



- 27–28 января** XXVIII Научно-практическая конференция с международным участием Рахмановские чтения
«Генодерматозы: современное состояние, проблемы»
Специализированная выставка **«Дерматовенерология: диагностика и лекарственная терапия»**
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- 10–11 марта** Общественный международный форум, приуроченный к Всемирному дню почки
«Здоровье нации – наше общее дело»
Специализированная выставка **«Нефрология сегодня»**
Место проведения: г. Коломна, Московская область, конькобежный центр «Коломна»
- 30 марта** Ежегодная научно-практическая конференция
«Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины»
Специализированная выставка **«Лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа»**
Место проведения: Медицинский центр Управления делами Президента (г. Москва, Романов переулок, д. 2)
- 25–27 мая** III Научно-образовательный форум с международным участием
«Медицинская диагностика – 2011» совместно с V Всероссийским национальным конгрессом лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2011»
Специализированная выставка **«Меддиагностика-2011»**
Место проведения: г. Москва, МВЦ «Крокус-Экспо»
- 4 октября** Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка
«Фундаментальные и клинические аспекты клеточных, тканевых и нанотехнологий в уронефрологии»
Место проведения: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр.1, ЦКК Университетской клинической больницы № 1, конференц-зал, II этаж
- 6–7 октября** Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей»
Специализированная выставка **«Туберкулез – профилактика, диагностика и лечение туберкулеза у детей»**
Место проведения: г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии
- 13–14 октября** Всероссийская Научно-практическая конференция с международным участием
«Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе»
Специализированная выставка **«Современные технологии и средства диагностики, надзора и профилактики инфекционных болезней»**
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- 13–14 октября** VII Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка
«Лучевая диагностика и научно-технический прогресс»
Место проведения: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, ЦКК Университетской клинической больницы № 1, конференц-зал, II этаж
- 28 октября** Научно-практическая конференция
«Междисциплинарные аспекты взаимодействия акушеров-гинекологов, урологов и венерологов»
Специализированная выставка **«Женское и мужское здоровье»**
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- 3–4 ноября** IV Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка
«Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней»
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- 9 ноября** Научно-практическая конференция
«Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога и косметолога»
Специализированная выставка **«Новые лекарственные препараты в дерматовенерологии и косметологии»**
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- 18–19 ноября** Научно-практическая конференция с международным участием
«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному»
Специализированная выставка **«Новые лекарственные препараты в педиатрии, питание и средства ухода за малышом»**
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- 8 декабря** Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка
«Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Василенковские чтения»
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж
- Декабрь 2 дня** II Всероссийская конференция
«Когнитивные и другие нервно-психические нарушения»
Специализированная выставка **«Лечение когнитивных и других нервно-психических нарушений»**
Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж



Литература

И.С. ДОЛГОПОЛОВ

Мобилизация и сбор периферических гематопозитических стволовых клеток у детей: роль и место гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

1. *Stiller C.A.* Aetiology and epidemiology // *Pediatric Oncology. Clinical practice and controversies* / Ed. by P.N. Plowman & C.R. Pinkerton. London: Chapman & Hall Medical, 1992. P. 1–24.
2. *Patte C., Michon J., Behrendt H. et al.* Results of the LMB 89 protocol for childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL). Study of the SFOP (French Pediatric Oncology Society) // *Med. Pediatr. Oncol.* 1997. Vol. 5. P. 358.
3. *Frei E., Canellos G.P.* Dose: a critical factor in cancer chemotherapy // *Am. J. Med.* Vol. 69. 1980. № 4. P. 585–594.
4. *Hartmann O., Vassal G., Valteau D. et al.* Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors: phase II studies // *Bone Marrow Transplant.* 1991. Vol. 7. P. 106–108.
5. *To L.B., Haylock D.N., Simmons P.J., Juttner C.A.* The biology and clinical uses of blood stem cells // *Blood.* Vol. 89. 1997. № 7. P. 2233–2258.
6. *Brugger W., Bross K., Glatt M. et al.* Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood in patients with solid tumor // *Blood.* Vol. 83. 1994. P. 636–640.
7. *Maximov A.* Der lymphozyt als gemeinsame stamzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und postfetalen leben der saugtiere // *Folia Haematal.* 1909. Vol. 8. P. 134–135.
8. *Metcalf D.* Hematopoietic Colonies. Berlin: Springer-Verlag, 1977.
9. *Rosenfeld C.S., Nemunaitis J.* The role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-stimulated progenitor cells in oncology // *Semin. Hematol.* 1992. Vol. 29. P. 19–26.
10. *Richman C.M., Weiner R.S., Yankee R.A.* Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man // *Blood.* Vol. 47. 1976. P. 1031–1034.
11. *Schwartzberg L., Birch R., Heffernan M., West W.* Mobilized peripheral blood stem cell harvest in 1017 patients: the response technology experience // *Third International symposium on peripheral blood stem cell autografts.* Bordeaux (France). October, 11–13. 1993. P. 14.
12. *Nissen C.* Glycosylation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: implications for stability and potency // *Eur. J. Cancer.* 1994. Vol. 30A (Suppl. 3). P. 12–14.
13. *Arakawa T., Prestrelski S.J., Narhi L.O. et al.* Cysteine 17 of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor is partially solvent-exposed // *J. Protein. Chem.* 1993. Vol. 12. P. 525–531.
14. *Stoppa A.M., Blaise D., Viens P. et al.* Phase I study of in vivo lenograstim (rHuG-CSF) for stem cell collection demonstrates improved neutrophil recovery after autologous bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 13. 1994. № 5. P. 541–547.
15. *Querol S., Cancelas J.A., Amat L. et al.* Effect of glycosylation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on expansion cultures of umbilical cord blood CD34+ cells // *Haematologica.* 1999. Vol. 84. P. 493–498.
16. *Hoglund M., Smedmyr B., Bengtsson M. et al.* Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and nonglycosylated G-CSF in healthy volunteers: a comparative study // *Eur. J. Haematol.* 1997. Vol. 59. P. 177–183.
17. *Martino M., Console G., Irrera G. et al.* Harvesting peripheral blood progenitor cells from healthy donors: retrospective comparison of filgrastim and lenograstim // *J. Clin. Apher.* Vol. 20. 2005. № 3. P. 129–136.
18. *Watts M.J., Addison I., Long S.G. et al.* Crossover study of the haematological effects and pharmacokinetics of glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy volunteers // *Br. J. Haematol.* 1997. Vol. 98. P. 474–479.
19. *Schioldt I., Knudsen L.M., Jensen L. et al.* Flow cytometry comparison of CD34+ subsets in bone marrow and peripheral blood after priming with glycosylated or non-glycosylated rhG-CSF // *Bone Marrow Transplant.* 1998. Vol. 21. P. 1167–1170.
20. *Saccardi R., Avanzi G., Bezzini R.* Mobilization of PBSC for hematological rescue: comparison between glycosylated and non-glycosylated G-CSF // *Bone Marrow Transplant.* 1997. Vol. 19 (Suppl. II). P. 511.
21. *Dolgoplov I., Yankelevich M., Andreeva L., Mscheidze D., Ijoguine D., Siegel S., Mentkevich G.* Feasibility and safety of peripheral blood stem cell collection in children with poor-prognosis solid tumors: a single center experience // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999. Vol. 16. P. 291–298.
22. *Welte K., Gabrilove J., Bronchud M.H. et al.* Fulgrastime (r-metHuG-CSF): the first 10 years // *Blood.* Vol. 88. 1996. P. 1907–1929.
23. *Martinez C., Sureda A., Martino R. et al.* Efficient peripheral blood stem cell mobilization with low-dose G-CSF (50 mcg/m²) after salvage chemotherapy for lymphoma // *Bone Marrow Transplant.* 1997. Vol. 20. P. 855–858.
24. *Kinsey S.E., Williams D., Will A., Morland B., Kohler J., Vora A.* Results of a randomized double blind dose ranging study of Lenograstim (rHuG-CSF) for the mobilisation of PBSC in children with solid tumors // *Med. Pediatr. Oncol.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 190.
25. *Hoglund M., Smedmyr B., Simonsson B. et al.* Dose-dependent mobilization of haematopoietic progenitor cells in healthy volunteers receiving glycosylated rHuG-CSF // *Bone Marrow Transplant.* 1996. Vol. 18. P. 19–27.
26. *Weaver C.H., Hazelton B., Birch R. et al.* An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy // *Blood.* Vol. 86. 1995. P. 3961–3969.
27. *Kulkarni S., Powles R., Treleaven J. et al.* Comparison of equal doses of lenograstim and filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells in patients with haematologic malignancies // *Med. Pediatr. Oncol.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 196.
28. *Lefrère F., Bernard M., Audat F., Cavazzana-Calvo M., Belanger C., Hermine O., Arnulf B., Buzyn A., Varet B.* Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients // *Leuk. Lymphoma.* Vol. 35. 1999. № 5–6. P. 501–505.
29. *Tricot G., Jagannath S., Vesole D. et al.* Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients // *Blood.* Vol. 85. 1995. P. 588–596.
30. *Socinski M.A., Cannistra S.A., Elias A., Antman K.H., Schnipper L., Griffin J.D.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expands the circulating hematopoietic progenitor cell compartment in humans // *Lancet.* 1988. Vol. 1. P. 1194–1198.
31. *Kanold J., Hall P., Rapatel C. et al.* Efficient and safe of PBSC collection in children // *Med. Pediatr. Oncol.* 1996. Vol. 4. P. 249.



32. Urban C., Schwinger W., Beresch M. et al. Feasibility of peripheral blood stem cell and peripheral blood mononuclear cell separation in children with a body weight below 20 kg // *Med. Pediatr. Oncol.* 1997. Vol. 29. P. 115–120.
33. Takaue Y., Kawano Y., Abe T. et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less // *Blood.* Vol. 86. 1995. № 1. P. 372–380.
34. Emminger W., Emminger-Schmidmeier W., Höcker P. et al. The median daily increment of leukocytes during hematopoietic recovery reflects the myeloid progenitor cell yield during leukapheresis in children // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 5. 1990. № 6. P. 419–424.
35. Fernandez J.M., Shepherd V., Millard J., Powles R., Pinkerton C.R. When is the optimum time to harvest peripheral blood stem cells in children following standard dose of chemotherapy? // *Med. Pediatr. Oncol.* 1993. Vol. 21. P. 465–469.
36. Siena S., Bregni M., Brando B. et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients // *Blood.* Vol. 77. 1991. P. 400–409.
37. Bensinger W., Appelbaum F., Rowley S., Storb R., Sanders J., Lilleby J., Gooley T., Demirer T. et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells // *J. Clin. Oncol.* Vol. 13. 1995. № 10. P. 2547–2555.
38. Boogaerts M., Cavalli F., Cortes-Funes H. et al. Granulocyte growth factors: achieving a consensus // *Ann. Oncol.* 1995. Vol. 6. P. 237–244.
39. Soutar R., Gilmour S., Morrisson M. et al. The use of CD34 counts to predict the success of stem cell collections // *Bone Marrow Transplant.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 188.
40. Watts M.J., Sullivan A.M., Jamieson E. et al. Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor, an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 535–546.
41. Linch D. Activity in clinical settings: comparison of PBPC mobilization with different rG-CSFs in patients with lymphoma // *Int. J. Hematol.* 1996. Vol. 64 (Suppl. 2). P. 29.
42. Hoglund M. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): what is the difference? // *Med. Oncol.* 1998. Vol. 15. P. 229–233.

И.С. ДОЛГОПОЛОВ

Современные препараты в терапии инвазивных микозов в детской онкогематологии

1. McNeil M., Nash S., Hajjeh R. et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997 // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 641–647.
2. Edmond M., Wallace S., McClish D. et al. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: a three-year analysis // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 239–244.
3. Kontoyiannis D., Mantadakis E., Samonis G. Systemic mycosis in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy // *J. Hosp. Infect.* 2003. Vol. 53. P. 243–258.
4. Yamazaki T., Kume H., Murase S., Yamashita E., Arisawa M. Epidemiology of visceral mycosis: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan // *J. Clin. Microbiol.* 1999. Vol. 37. P. 1732–1738.
5. Baddley J.W., Stroud T.P., Salzman D., Pappas P.G. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 1319–1324.
6. Kao A., Brandt M., Pruitt W. et al. The Epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 1164–1170.
7. Denning D. Invasive aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.* 1998. Vol. 26. P. 781–805.
8. Viscoli C., Girmenia C., Marinus L. et al. Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 28. P. 1071–1080.
9. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10,5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion // *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48. P. 1366–1377.
10. Lin S., Schranz J., Teutsch S. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 358–366.
11. Pappas P.G., Rex J.H., Lee J. et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 634–643.
12. Rodriguez-Nunez A. Incidence and mortality of proven invasive *Candida* infections in pediatric intensive care patients // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2001. Vol. 22. P. 477–478.
13. Walmsley S., Devi S., King S. et al. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten-year review // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993. Vol. 12. P. 673–682.
14. Abbasi S., Shenep J.L., Hughes W.T., Flynn P.M. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 1210–1219.
15. Krupova Y., Sejnova D., Dzatkova J. et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults // *Support Care Cancer.* 2000. Vol. 8. P. 427–430.
16. Neely M., Jafri H.S., Seibel N. et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. P. 1450–1456.
17. Walsh T.J., Adamson P., Seibel N. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. P. 4536–4545.
18. Zaoutis T.E., Jafri H.S., Huang L.M. et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123. P. 877–884.
19. Pfaller M., Messer S., Hollis R. et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus*



Литература

- spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000 // *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 46. 2002. № 4. P. 1032–1037.
20. *Sabatelli F., Patel R., Mann P. et al.* In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts // *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 50. 2006. № 6. P. 2009–2015.
 21. *Keating G.* Posaconazole // *Drugs.* Vol. 65. 2005. № 11. P. 1553–1567.
 22. *Cornely O., Maertens J., Winston D. et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 4. P. 348–359.
 23. *Ullmann A.* Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole // *Current Medical Research and Opinion.* 2003. Vol. 19. P. 263–271.
 24. *Walsh T., Raad I., Patterson T. et al.* Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial // *CID.* Vol. 44. 2007. № 1. P. 2–12.
 25. *Van Burik J., Hare R., Solomon H. et al.* Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases // *CID.* Vol. 42. 2006. № 7. P. 61–65.
 26. *Raad I., Hachem R., Herbrecht R. et al.* Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions // *CID.* Vol. 42. 2006. № 10. P. 1398–1403.
 27. *Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al.* Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole // *J. Infect.* Vol. 54. 2007. № 4. P. 319–327.
 28. *Notheis G., Tarani L., Costantino F. et al.* Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease // *Mycoses.* 2006. Vol. 1. P. 37–41.
 29. *Sorensen J., Becker M., Porto L. et al.* Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia // *Mycoses.* 2006. Vol. 49. P. 31–36.
 30. *Raad I., Graybill J., Bustamante A. et al.* Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections // *CID.* Vol. 42. 2006. № 12. P. 1726–1734.

А.В. ПОПА

Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом

1. *Kidd J.G.* Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea-pig serum: I. Course of transplanted cancer of various kinds in mice and rats given guinea-pig serum, horse serum or rabbit serum // *J. Exp. Med.* Vol. 98. 1953. P. 568–582.
2. *Sobin L.H., Kidd J.G.* The incorporation of L-asparagin-14C by lymphoma 6C3HED cells: its inhibition by guinea-pig serum // *Cancer Res.* Vol. 26. 1966. № 2. P. 208–211.
3. *Sobin L.H., Kidd J.G.* Alterations in protein and nucleic acid metabolism of lymphoma 6C3HED-og cells in mice given guinea-pig serum // *J. Exp. Med.* Vol. 123. 1966. № 1. P. 55–74.
4. *Broome J.D.* Antilymphoma activity of L-asparaginase in vivo: clearance rate of enzyme preparations from guinea-pig serum and yeast in relation of their effects on tumor growth // *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 35. 1965. № 6. P. 967–974.
5. *Yellin T.O., Wriston J.C.* Purification and properties of guinea-pig serum asparaginase // *Biochemistry.* 1966. Vol. 5. P. 1605–1612.
6. *Mashburn L.T., Wriston J.C.* Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from *Escherichia coli* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1964. Vol. 105. P. 451–452.
7. *Khan A., Hill J.M.* Atopic hypersensitivity to L-asparaginase: resistance to immunosuppression // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* Vol. 40. 1971. № 3. P. 463–469.
8. *Ertel I.J., Nesbit M.E., Hammond D. et al.* Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Cancer Study Group // *Cancer Res.* Vol. 39. 1979. № 10. P. 3893–3896.
9. *Boos J., Werber G., Ahlke E. et al.* Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children with different asparaginase preparations // *Eur. J. Cancer.* Vol. 32A. 1996. № 9. P. 1544–1550.
10. *Muller H.J., Loning L., Horn A. et al.* Pegilated asparaginase (Oncaspar™) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols // *Br. J. Hematol.* 2000. Vol. 110. P. 379–384.
11. *Vieira Pinherio J.P., Müller H.J., Schwabe D. et al.* Drug monitoring of low dose PEG-asparaginase (Oncaspar™) in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) // *Br. J. Hematol.* 2001. Vol. 113. P. 115–119.
12. *Müller H.J., Beier R., da Palma J.C. et al.* PEG-asparaginase (Oncaspar™) 2,500 U/m² BSA in re-induction and relapse treatment of the ALL/NHL-BFM protocols // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002. Vol. 49. P. 149–154.
13. *Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P. et al.* A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Study Group // *Blood.* Vol. 99. 2002. № 6. P. 1986–1994.
14. *Panosyan E.H., Seibel N.L., Gaynon P.S. et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in childhood in higher risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961 // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* Vol. 26. 2004. № 4. P. 217–226.

В.К. БОЯРШИНОВ

Применение треоосульфана в детской онкологии

1. *Casper J., Wandt H., Volin L. et al.* Treosulfan / fludarabine as conditioning regimen for allogeneic blood stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome // *Onkologie.* 2003. Vol. 26. Abstr. P. 527.
2. *Fruehauf S., Topaly J., Laufs S. et al.* STI571-Based combination therapy of chronic myelogenous leukemia: preclinical data // Program and abstracts of the 43rd ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 4760.



3. *Meinhardt G., Dayyani F., Jahrsdorfer B. et al.* Treosulfan is an effective inducer of cell death in myeloma cell lines and primary myeloma cells from patients // *Br. J. Hematol.* Vol. 122. 2003. № 6. P. 892–899.
4. *Griskevicius L., Gaughan U., Cancraro R. et al.* The myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice // Program and abstracts of the 43rd ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 5022
5. *Sjoo F., Hassan Z., Abedi-Valugerdi M., Griskevicius L., Nilsson C., Remberger M. et al.* Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice // *Exp. Hematol.* Vol. 34. 2006. № 1. P. 115–121.
6. *Melchers I.* Arbeitsprogramm zur Testung von Treosulfan und anderen Substanzen: Wirkung auf B-Lymphozyten: Medac internal report. Jan. 15, 1999.
7. *Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C. et al.* Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies // *Clin. Cancer Res.* 2000. № 6. P. 4209–4216.
8. *Westerhof G.R., Ploemacher R.E., Boudewijn A. et al.* Comparison of different busulfan analogues for depletion of hematopoietic stem cells and promotion of donor-type chimerism in murine bone marrow transplant recipients // *Cancer Res.* Vol. 60. 2000. № 19. P. 5470–5478.
9. *Topaly J., Fruehauf S., Ho A.D., Zeller W.J.* Rationale for combination therapy of chronic myelogenous leukaemia with imatinib and irradiation or alkylating agents: implications for pretransplant conditioning // *Br. J. Cancer.* Vol. 86. 2002. № 9. P. 1487–1493.
10. *Schmidmaier R., Oellerich M., Baumgart J., Emmerich B., Meinhardt G.* Treosulfan-induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatin-1 // *Exp. Hematol.* Vol. 32. 2004. № 1. P. 76–86.
11. *Nagler A., Slavin S., Varadi G., Naparstek E., Samuel S., Or R.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 25. 2000. № 10. P. 1021–1028.
12. *Beelen D.W., Trensche R., Casper J., Freund M. et al.* Dose-escalated treosulfan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased risk for regimen-related complications // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 35. 2005. № 3. P. 233–241.
13. *Holowiecki J., Giebel S., Wojnar J., Krawczyk-Kulis M., Wylezol I., Kruczel T., Markiewicz M.* Treosulfan / Fludarabine a low toxicity but myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia // 46th ASH Annual Meeting (December 4–7, 2004. San Diego).

Н.М. ИВАНОВА

Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой

1. *Дурнов Л.А.* Злокачественные новообразования у детей // Всесоюзная конференция по детской онкологии (2; 9–10 декабря 1988 г.; Душанбе): Материалы / Под ред. Л.А. Дурнова, Б.П. Ахмедова. Душанбе: Ирфон, 1988. С. 55–67.
2. *Vacci G., Picci P., Ruggieri P. et al.* Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin // *Cancer.* Vol. 65. 1990. № 11. P. 2539–2553.
3. *Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al.* Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs // *Ann. Oncol.* Vol. 9. 1998. № 8. P. 893–899.
4. *Petrilli S., De Camargo B., Filho V. et al.* Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival // *J. Clin. Oncol.* Vol. 24. 2006. № 7. P. 1161–1168.
5. *Marina N., Bielack S., Whelan J. et al.* International collaboration is feasible in trials for rare conditions: the EURAMOS experience // *Cancer Treat. Res.* 2009. Vol. 152. P. 339–353.

Т.Т. ВАЛИЕВ

Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей

1. *Аксель Е.М., Горбачева И.А.* Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 9. № 3. С. 139–156.
2. *Валиев Т.Т.* Диагностика неходжкинских лимфом у детей: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Детская онкология. 2008. № 1. С. 22–35.
3. *Al-Samawi A.S., Aulaqi S.M., Al-Thobhani A.K.* Childhood lymphomas in Yemen. Clinicopathological study // *Saudi. Med. J.* Vol. 30. 2009. № 9. P. 1192–1196.
4. *Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al.* The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95 // *Blood.* Vol. 105. 2005. № 3. P. 948–958.
5. *Attarbaschi A., Mann G., Dworzak M. et al.* Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria: therapy results between 1986 and 2000 // *Wien. Klin. Wochenschr.* Vol. 114. 2002. № 23–24. P. 978–986.
6. *Plosker G.L., Figitt D.P.* Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // *Drugs.* Vol. 63. 2003. № 8. P. 803–843.
7. *Туницын Н.Н.* Структура и функции иммунной системы человека // Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: «Медицина», 2007. С. 46–65.
8. Мабтера 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы / Под ред. И.В. Поддубной. М., 2004. 90 с.
9. *Tran L., Baars J.W., Aarden L. et al.* Pharmacokinetics of rituximab in patients with CD20 positive B-cell malignancies // *Hum. Antibodies.* Vol. 19. 2010. № 1. P. 7–13.



Литература

10. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Звонков Е.Е. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев // Гематол. и трансфузиол. Т. 52. 2007. № 1. С. 41–43.
11. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В. и др. Ритуксимаб (Мабтера) в лечении диффузных В-крупноклеточных лимфом у детей и подростков // Детская онкология. 2007. № 3–4. С. 52–60.
12. Meinhardt A., Burkhardt B., Zimmermann M. et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia // J. Clin. Oncol. Vol. 28. 2010. № 19. P. 3115–3121.
13. Bilić E., Femenić R., Konja J. et al. CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience // Coll. Antropol. Vol. 34. 2010. № 1. P. 171–175.
14. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults // Semin. Oncol. Vol. 7. 1980. № 3. P. 332–339.
15. Shukla N.N., Trippett T.M. Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents // Curr. Oncol. Rep. Vol. 8. 2006. № 5. P. 387–394.
16. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe et al. 2008. IARC Press. 439 p.

М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, Е.И. ЧИЧИКОВ

Доксорубин: вклад в современную противоопухолевую терапию

1. Carter S.K., Blum R.H. New chemotherapeutic agents: bleomycin and adriamycin // CA Cancer J. Clin. 1974. № 24. P. 322–331.
2. Blum R.H., Carter S.K. Adriamycin: A new anticancer drug with significant clinical activity // J. Clin. Oncol. 1973. № 5. P. 840–850.
3. Bonadonna G., Monfardini S., De Lena M., Fossati-Bellani F., Beretta G. Clinical trials with adriamycin. Results of three-years study / Ed. by S.K. Carter et al. International Symposium on Adriamycin. New York: Springer-Verlag, 1972. P. 139–152.
4. Brambilla C., De Lena M., Rossi A., Valagussa P., Bonadonna G. Response and survival in advanced breast cancer after two noncross-resistant combinations // Br. Med. J. 1976. № 1. P. 801–804.
5. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J. and Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 1987. № 5. P. 840–850.
6. Cones E.P., Holland J.J., Wang J.J., Sinks L.F. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma // JAMA. 1972. Vol. 221. P. 1132–1138.
7. Selawry O.S. Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special reference to cell type // Cancer Chemother. Report. Vol. 4. 1973. № 3. P. 177–188.
8. Goodman G.E., Miller T.P., Manning M.M., Davis S.L., McMahon L.J. Treatment of small cell lung cancer with VP-16, vincristine, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamide (EVAC), and high-dose chest radiotherapy // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 483–488.
9. Fuks J.Z., Aisner J., Van Echo D.A., Schipper H., Levitt M., Ostrow S., Wiernik P.H. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin in non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 295–301.
10. Chahinian A.P., Pajak T.F., Holland J.F., Norton L., Ambinder R.M., Mandel E.M. Diffuse malignant mesothelioma: prospective evaluation of 69 patients // Ann. Intern. Med. 1982. № 96. P. 746–755.
11. Antman K.H., Corson J.M., Li F.P., Greenberger J., Sytkowski A., Henson D.E., Weinstein L. Malignant mesothelioma following radiation exposure // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 695–700.
12. Preusser P., Wilke H., Achterath W., Fink U., Lenaz L., Heinicke A., Meyer J., Meyer H.J., Buente H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer // J. Clin. Oncol. 1989. № 7. P. 1310–1317.
13. Wilke H., Preusser P., Fink U., Gunzer U., Meyer H.J., Meyer J., Siewert J.R., Achterath W., Lenaz L., Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin // J. Clin. Oncol. 1989. № 7. P. 1318–1326.
14. Conte P.F., Bruzzone M., Chiara S., Sertoli M.R., Daga M.G., Rubagotti A., Conio A., Ruvolo M., Rosso R., Santi L. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 1986. № 4. P. 965–971.
15. Logothetis C.J., Samuels M.L., von Eschenbach A.C., Trindade A., Ogden S., Grant C., Johnson D.E. Doxorubicin, mitomycin-C, and 5-fluorouracil (DMF) in the treatment of metastatic hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate, with a note on the staging of metastatic prostate cancer // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 368–379.
16. Sternberg C.N. The treatment of advanced bladder cancer // Ann. Onc. 1995. № 6. P. 113–126.
17. Moore T.D., Phillips P.H., Nerenstone S.R., Cheson B.D. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions // J. Clin. Oncol. 1991. № 9. P. 1071–1088.
18. Ang J.E., Shah R.N., Everard M., Keyzor C., Coombes I., Jenkins A., Thomas K., A'Hern R., Jones R.L., Blake P., Gabra H., Hall G., Gore M.E., Kaye S.B. A feasibility study of sequential doublet chemotherapy comprising carboplatin-doxorubicin and carboplatin-paclitaxel for advanced endometrial adenocarcinoma and carcinosarcoma // Ann. Onc. 2009. № 20. P. 1787–1793.
19. Von Minckwitz G., Eidtmann H., Loibl S., Blohmer J.U. et al. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial // Ann. Oncol. 2010. № 21. P. 1093/annonc/1093350.
20. Azim H.A., Santoro L., Bociek R.G., Gandini S., Malek R.A., Azim H.A. Jr. High dose intensity doxorubicin in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a literature-based meta-analysis // Ann. Onc. 2010. № 21. P. 1064–1071.



С.В. ШИРЯЕВ

Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей

1. *Iversen L.L.* Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission // *Br. J. Pharmacol.* Vol. 41. 1971. № 4. P. 571–591.
2. *Nilsson O., Jakobsen A.M., Kölby L. et al.* Importance of vesicle proteins in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol. 1014. 2004. P. 280–283.
3. *Jakobsen A.M., Anderson P., Saglik G. et al.* Differential expression of vesicular monoamine transporter (VMAT) 1 and 2 in gastrointestinal endocrine tumors // *J. Pathol.* Vol. 195. 2001. № 4. P. 463–472.
4. *Kölby L., Bernhardt P., Levin-Jakobsen A.M. et al.* Uptake of metaiodobenzylguanidine in neuroendocrine tumors is mediated by vesicular monoamine transporters // *Br. J. Cancer.* Vol. 89. 2003. № 7. P. 1383–1388.
5. *Wieland D.M., Brown L.E., Tobes M.C.* Imaging the primate adrenal medulla with I-123 and I-131 metaiodobenzylguanidine: concise communication // *J. Nucl. Med.* Vol. 22. 1981. № 4. P. 358–364.
6. *Pucar D., Markovic S.* Nuclear medicine diagnosis of pheochromocytoma with metaiodobenzylguanidine // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2002. Vol. 130 (Suppl. 2). P. 20–24.
7. *Van der Harst E., de Herder W.W., Bruining H.A. et al.* [123I] Metaiodobenzylguanidine and [111In] Octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. 2001. № 2. P. 685–693.
8. *Leung A., Shapiro B., Hattener R. et al.* Specificity of radioiodinated MIBG for neural crest tumors in childhood // *J. Nucl. Med.* Vol. 38. 1997. P. 1352–1357.
9. *Feldman J.M., Blinder R.A., Lucas K.J., Coleman R.E.* Iodine-131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy of carcinoid tumors // *J. Nucl. Med.* 1986. Vol. 27. P. 1691–1696.
10. *Rufini V., Calcagni M.L., Baum R.P.* Imaging of neuroendocrine tumors // *Semin. Nucl. Med.* Vol. 36. 2006. № 3. P. 228–247.
11. *Prvulovich E.M., Stein R.C., Bomanji J.B. et al.* Iodine-131-MIBG therapy of a patient with carcinoid liver metastases // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. P. 1743–1745.
12. *Breeman W.A.P., de Jong M., Kwekkeboom D.J. et al.* Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 1421–1429.
13. *Kwekkeboom D.J., Krenning E.P.* Somatostatin receptor imaging // *Seminars in nuclear medicine.* Vol. 32. 2002. № 2. P. 84–91.
14. *Hofland L.J., Lamberts S.W.* Somatostatin receptor subtype expression in human tumors // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12 (Suppl. 2). P. S31–S36.
15. *Schillaci O., Scopianaro F., Angeletti S. et al.* SPECT improves accuracy of receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors // *J. Nucl. Med.* 1996. Vol. 37. P. 1452–1456.
16. *Schillaci O., Spanu A., Scopianaro F. et al.* Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastatic detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44. P. 359–368.
17. *Dromain C., de Baere T., Lumbroso J. et al.* Detection of liver metastases from endocrine tumors: A prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 70–78.
18. *Lebtahi R., Cadiot G., Sarda L. et al.* Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors // *J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 38. P. 853–858.
19. *Kälkner K.M., Janson E.T., Nilsson S. et al.* Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers // *Cancer res.* 1995. Vol. 55 (Suppl. 23). P. 5801–5804.
20. *Dörr U., Räth U., Sautter-Bihl M.L. et al.* Improved visualization of carcinoid liver metastases by Indium-111 pentreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue // *Eur. J. Nucl. Med.* 1993. Vol. 20. P. 431–433.
21. *Ezziddin S., Logvinski T., Yong-Hing C. et al.* Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. P. 223–233.
22. *Hoefnagel C.A.* Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours // *Eur. J. Nucl. Med.* 1994. Vol. 21. P. 561–581.
23. *Adams S., Baum R., Rink T. et al.* Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 25. P. 79–83.
24. *Pacak K., Eisenhofer G., Goldstein D.S.* Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography // *Endocrine Reviews.* Vol. 25. 2004. № 4. P. 568–580.
25. *Putzer D., Gabriel M., Kandler D. et al.* Comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide and ¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* Vol. 54. 2010. № 1. P. 68–75.
26. *Treatment with tandem [90Y] DOTA-TATE and [177Lu] DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* Vol. 54. 2010. № 1. P. 84–91.



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

Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

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

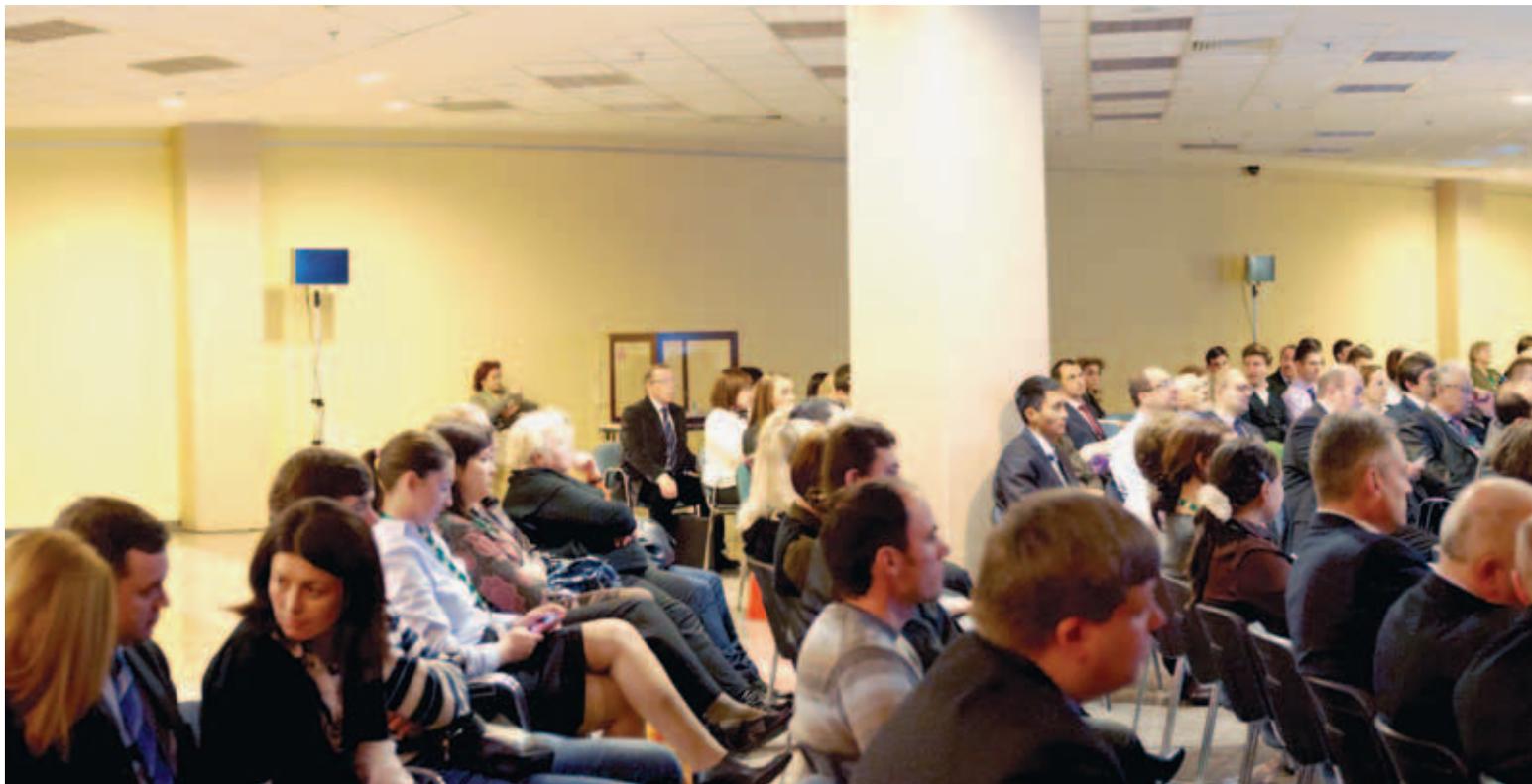


эффективности и уровню летальности эти два препарата не отличались, но Микамин оказался значительно менее токсичным. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении больных с нейтропенией, а также в детской онкологии. Подчеркнем: Микамин – единственный эхинокандин, разрешенный к применению у детей любого 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. ☺

Онкология



Новые подходы к диагностике и терапии гепатоцеллюлярного рака

В нашей стране торговая марка «Байер» известна очень давно и пользуется заслуженной популярностью как среди врачей, так и среди пациентов. И на выставке, проходившей во время XIV Российского онкологического конгресса, экспозиция концерна «Байер» привлекла внимание многих посетителей. Активное участие приняли клиницисты и в сателлитном симпозиуме «От разработок к практическому применению: развитие подходов к терапии злокачественных новообразований. Гепатоцеллюлярная карцинома».

Еще в 2008 г. в мировой структуре онкологических заболеваний первичный рак печени (ПРП) занимал 6-е место. Буквально за два года это заболевание переместилось на 5-е место. Ежегодно диагноз рак печени ставят 70 тыс. новых пациентов,

причем 90% из них заболевают гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Прогноз выживаемости этих больных крайне неутешительный и зависит от стадии заболевания.

По разным данным, у 10–15% неслеченных больных выживаемость

составляет 1 год; у 65% – 3 года, а максимальная выживаемость (5 лет) наблюдается только у 20% больных. Отсюда и третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний: из 100 заболевших ГЦР 95 человек умирают.



Гепатоцеллюлярная карцинома



Неуловимая стадия «0»

По показателям смертности от Первичного рака печени Россия занимает 9-е место в Европе и 31-е в мире. И все-таки, уверены специалисты, ситуация не безнадежна. На ранних стадиях заболевания излечение возможно, поэтому проблема скрининга ГЦР, о которой в своем выступлении «Принципы ранней диагностики и скрининг гепатоцеллюлярного рака» рассказал проф. Юрий Иванович ПАТЮТКО (зав. хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва), приобретает первостепенное значение.

Когда специалисты говорят о раке печени, главной проблемой называют его позднее выявление. Беда в том, что печень – самый «молчаливый» и самый «терпеливый» орган человеческого организма. На ранних стадиях даже такое заболевание, как рак, протекает практи-

чески бессимптомно, и только при появлении ярко выраженных клинических признаков болезни больной обращается к врачу. А между тем современная медицина обладает хорошими возможностями ранней диагностики раковых заболеваний: «Хотя каждый онколог знает, как важно выявлять рак на ранней стадии, лично я, к великому сожалению, за 20 лет существования нашего отделения пациента со стадией “0” – с опухолью меньше 2 см – не видел ни разу! Мы радуемся и тому, что у нашего пациента всего три узла размером около 3 см или один узел не больше 5 см, поскольку даже на этой стадии заболевания мы можем продлить его жизнь до 5 лет (в 70% случаев), а то и до 10 лет (в 40% случаев)! К сожалению, гораздо чаще мы оперируем пациентов с множественными, огромными узлами или поражением вен. А это – свидетельство очень



плохой диагностики», – с горечью рассказывает известный гепатоонколог.

И вот что удивительно: гепатологам давно известны факторы, способствующие развитию первичного рака печени. Так, свыше 90% случаев заболеваний ГЦР в Европе и в США ассоциировано с гепатитом (более чем в 12 раз повышен риск развития ГЦР), особенно с гепатитом С (HCV), частота которого растет (антитела к HCV обнаруживаются у 20–75% больных ГЦР). На связь цирроза печени и ГЦР врачи обратили внимание еще в 30-х гг. прошлого века. Сейчас большин-

ство исследователей признают значимость макронодулярного цирротического фона в патогенезе этой формы рака. Получил распространение опухолевоцирротический индекс в серии морфологических исследований (MacSween отмечает, что у мужчин с ГЦР этот индекс равнялся 77%¹). Еще одна причинная связь – алкоголизм и ГЦР – прослеживается в 15% случаев.

Если в течение 15 лет регулярно наблюдать больного, у которого в анамнезе есть заболевания, квалифицируемые как канцерогенные факторы, считает докладчик, можно вовремя диагностировать рак. Это несложно, учитывая, что любой больной с гепатитом В и С подлежит диспансеризации и скрининговой программе. К сожалению, реализации этого подхода мешает банальная недостаточность знаний врачей, недопонимание ими механизмов развития онкологического заболевания. В этой связи профессор более детально остановился на многошаговой прогрессии гепатоцеллюлярного рака (по М. Кудо, Япония): «Сначала появляется гиперпластический узел, затем – низкая и высокая степени дисплазии (предопухоловое поражение). Новая стадия – ранний ГЦР – характеризуется очагами высокодифференцированного рака. Такие узлы довольно сложны для диагностики: можно “попасть” в

узел, но не “попасть” в точку, где возник на фоне дисплазии очаг высокодифференцированного рака. Далее происходит прогрессирование, при котором высокодифференцированный рак занимает весь узел. На его фоне возникает умеренно дифференцированный узел, а после – недифференцированная опухоль. Задача врачей – выявить опухоль на стадии, когда она небольшого размера, а узел занимает очень мало места и является высокодифференцированным».

Ю.И. Патютко подробно рассказал о диагностических критериях выявления гепатоцеллюлярного рака, предложенных Американской ассоциацией по изучению болезней печени. Опухоли подразделяются на 3 группы с разным алгоритмом обследования: очаги меньше 1 см в диаметре, очаги от 1 до 2 см в диаметре и очаги больше 2 см в диаметре. Пациентам первой группы (очаг до 1 см, в 90% случаев доброкачественный) рекомендуется делать повторное УЗИ с интервалом 3–4 мес. Если в течение 2 лет наблюдения происходит стабилизация и узлы уменьшаются, то больные практически освобождаются от наблюдения или продолжают наблюдаться по другим критериям. В большинстве случаев прогноз развития злокачественной опухоли в этой группе больных благоприятен. Если со временем опухоль все

же увеличивается, обследование производится согласно выявленному очагу.

В поле зрения врачей, работающих по этой программе, чаще попадают больные 2-й группы. Для диагностики опухолей среднего размера используются два инструментальных метода – КТ и МРТ с контрастированием. Если эти методы показывают типичные сосудистые проявления, гепатоцеллюлярный рак очевиден. К слову, пункция показана лишь при нетипичных сосудистых проявлениях. В случае отрицательной биопсии при динамическом наблюдении проводится повторная. Только трехкратная отрицательная биопсия говорит о действительном отсутствии ГЦР.

Для 3-й группы больных – с очагом более 2 см – достаточно проведения одного метода обследования – МРТ/КТ или УЗИ (все с контрастированием). ГЦР диагностируется при наличии типичной сосудистой картины и АФП более 200 нг/мл.

По мнению профессора, эту простую и доступную методику вполне можно применять и в России, тем более что опыт уже имеется. «При поддержке компании “Байер” на базе нашего онкологического центра был организован центр ранней диагностики опухолей печени. Мы проводим бесплатные консультации, так что, коллеги, если вашим пациентам нужна консультация, направляйте их к нам!» – последние слова докладчика аудитория встретила с особым оживлением.

¹ Гарин А.М., Базин И.С. Первичный рак печени // Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006. С. 197–220.

Примовист®: средство для диагностики ГЦР

Поднятую Ю.И. Патютко тему диагностики первичного рака печени продолжил проф. Григорий Григорьевич КАРМАЗАНОВСКИЙ (д.м.н., руководитель отделения лучевой диагностики Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва) в докладе «МРТ печени с гепатоспецифическим парамагнетиком в дифференциальной

диагностике очаговой патологии печени».

В начале своего выступления докладчик акцентировал внимание слушателей на предпочтительности использования магниторезонансной томографии (МРТ) по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ) при диагностике опухолей печени. «По





Гепатоцеллюлярная карцинома

информативности МРТ ничуть не уступает УЗИ, – подчеркнул Григорий Григорьевич. – К тому же в России не используются ультразвуковые контрастные дозы, поскольку цена одной дозы УЗИ-контрастного средства равна цене одной дозы Примовиста® – контрастного диагностического препарата для МРТ. При этом в случае УЗИ-диагностики потребуется индивидуальная доза для каждого очагового образования, а при МРТ – всего одна».

Далее профессор Г.Г. Кармазановский рассказал о типах магниторезонансных контрастных веществ, подробно остановившись на гепатоспецифичных средствах, к которым относится и Примовист®. Докладчик напомнил слушателям, что Примовист® является гадолиний-содержащим контрастным средством, специально предназначенным для выявления и характеристики таких поражений печени, как гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы и другие злокачественные и доброкачественные новообразования. Благодаря особенностям своей структуры Примовист® проникает в печень, селективно захватывается поверхностными рецепторами интактных гепатоцитов и накапливается в здоровой ткани органа. А в очаги, где функции гепатоцитов утрачены или минимальны (кисты, метастазы, большинство гепатоцеллюлярных карцином), препарат не проникает. Как след-

ствие, контраст не наблюдается, поэтому такие очаги легче обнаруживаются и локализуются.

При помощи препарата можно проводить кратковременные обследования, сочетающие динамическую МРТ и специализированную МРТ печени. Это позволяет получать диагностическую информацию, необходимую для оценки васкуляризации опухолей. Докладчик подчеркнул следующие преимущества препарата Примовист®: «Во-первых, этот препарат доступен. Во-вторых, при его использовании мы получаем возможность оценивать структуру очаговых образований и выделительную функцию печени, а также контрастное изображение желчных путей. В-третьих, по сравнению с другими контрастными средствами для МРТ концентрация Примовиста® в 4 раза меньше, что значительно снижает токсическое воздействие на печеночную клетку, а значит, исключает канцерогенный эффект». Г.Г. Кармазановский особо выделил последнее обстоятельство, рассказав о предыстории появления Примовиста® на отечественном рынке: «В 2005 г. буквально сразу после своего выпуска Примовист® был утвержден на конгрессе Европейского общества гастроабдоминальной радиологии. В США его путь был длиннее, так как у американских специалистов вызвала опасение возможность возникновения у пациентов нефрогенного системного фиброза (НСФ) в связи с пе-

редозировкой МРТ-контрастных веществ. Однако проведенные исследования показали: Примовист® не входит в группу риска благодаря значительно более низкой дозировке препарата. К тому же половину введенного препарата выводят желчные протоки, что, с одной стороны, существенно сокращает нагрузку на почки, а с другой – дает врачу дополнительную информацию о гепатобилиарной системе».

Кстати, Примовист® – единственный препарат данной группы, официально разрешенный на территории РФ. Докладчик рассказал об опыте применения препарата в Институте хирургии им. А.В. Вишневского. «При правильном использовании препарат позволяет провести дифференциальную диагностику, не прибегая к дополнительным вмешательствам, – констатировал Г.Г. Кармазановский. – Вы можете увидеть структуру и локализацию опухоли, оценить ее место и стадию. МРТ с Примовистом® обладает большей чувствительностью при выявлении очаговых образований, чем другие методы, применяемые для скрининга. На мой взгляд, препарат можно использовать не только для диагностики, но и для оценки лечения. Чем больше преобладают негепатоцит-содержащие структуры, тем больше будут изменяться морфологические характеристики самой опухоли, поэтому Примовист® может быть абсолютно объективным критерием успешности лечения».

Онкология

Сорафениб®: препарат для лечения ГЦР

О лекарственном средстве, выпускаемом концерном «Байер» для лечения ГЦР, рассказал Игорь Сергеевич БАЗИН (д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва) в докладе «Современные подходы к лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака».

На основе классификации BCLC европейские гепатологи разработали стратегию лечения ГЦР. Общепринятая методика подразумевает проведение радикальной операции (резекция печени, трансплантация донорской печени), радиочастотной термоабляции или введение этанола или уксусной кислоты в опухоль. Однако эти меры эффективны лишь



на ранних стадиях развития заболевания, что подтверждается статистикой: потенциально излечиваемы лишь 30% больных, из них 70% достигают срока пятилетней выживаемости. «Особенность и одновременно сложность лечения раннего гепатоцеллюлярного рака заключается в том, что по большей части мы сталкиваемся с комплексным заболеванием: рак + цирроз, рак + выраженная дисфункция печени, – комментирует И.С. Базин. – Даже тем немногим пациентам, относительно благополучно пережившим радикальное вмешательство, в 80% случаев грозят либо рецидивы, либо метастазы».

В европейской стратегии лечения весьма незначительное место отведено лекарственной терапии. Дело в том, что первичный рак печени к ней малочувствителен, поскольку в гепатоцитах наблюдается гиперэкспрессия гена множественной лекарственной устойчивости. По этой причине в режиме системной монотерапии ГЦР непосредственный эффект не превышает 20% с медианой выживаемости в 3–4 месяца. Чуть выше результаты (но не выживаемость) дает комбинированная системная химиотерапия, позволяющая увеличить частоту объективных эффектов. Считается, что на терапию противоопухолевыми препаратами лучше реагируют больные, не имеющие циррозов, с низким серологическим уровнем билирубина, удовлетворительными тестами функции печени. Эффект у этих больных может достигать до 50%.

«Что касается неoadъювантной терапии, – анализирует И.С. Базин, – ни одно из 46 исследований, выполненных за последние 10 лет, не продемонстрировало увеличение выживаемости рецидивного периода по сравнению с контролем. Широкого распространения не нашла и системная адъювантная терапия, так как не обнаружено существенного влияния последней на конечную точку выживаемости. Лишь внутриартериальная адъювантная терапия после операции достоверно улучшает двух-, трехлетнюю выживаемость на 22–27%, а также

снижает риск развития рецидива до 28%. Немного снижает частоту развития рецидивов у вирусоносителей гепатита С адъювантная иммунотерапия. Думаю, это происходит в основном за счет позитивного влияния на лечение гепатита. После трансплантации печени адъювантная терапия широко не используется. Это регламентируется приемом больными иммунодепрессантами: не выдерживаются ни сроки, ни интервалы, ни дозы химиотерапии».

Несмотря на то что в этой области онкологии практическое значение имеют всего несколько препаратов, фармакологи продолжают искать эффективные целевые агенты. Одним из удачных примеров этой деятельности докладчик назвал разработку сорафениба® (Нексава-ра) – единственного таргетного препарата, вошедшего в современные стандарты лечения. «Сорафениб® – новый мультикиназный ингибитор, уменьшающий пролиферацию и участвующий в ангиогенезе и апоптозе», – уточнил И.С. Базин. Далее докладчик подробно остановился на клинических исследованиях препарата. В 2006 г. опубликованы результаты II фазы исследования сорафениба® при лечении диссеминированного гепатоцеллюлярного рака. Препарат давался в дозе 400 мг 2 раза в день. Время до прогрессирования составило 5,5 мес., медиана выживаемости – 9,2 мес.

Опубликованные через год данные рандомизированного исследования SHARP подтвердили полученные ранее результаты. По сравнению с плацебо использование сорафениба® позволило увеличить выживаемость на 3 мес., а медиану времени до прогрессирования – на 73%. Ученые установили: препарат эффективен в лечении больных с ГЦК стадии В (промежуточная) и стадии С (метастатическая) по BCLC. И еще один важный факт: препарат хорошо переносился и улучшил качество жизни во всех подгруппах BCLC.

В 2008 г. опубликованы предварительные данные исследования эффективности комбинации сорафениба® с доксорубицином. Это сочетание позволило практиче-

ски вдвое пролонгировать время до прогрессирования заболевания: для комбинации – 8,6 мес., при монотерапии доксорубицином – 4,8 мес.

Хорошие результаты показали исследования комбинаций сорафениб® + октреотид (общий ответ составил 77% (33/43), медиана ВДП равнялась 7,0 мес., медиана ОВ пока не была достигнута, средняя ОВ = 9,9 мес.), сорафениб® + эверолимус (на экспериментальной животной модели ГЦК). В настоящее время проводятся исследования III фазы (SPACE, STORM), в которых оценивается возможность применения сорафениба® в адъювантном лечении после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), резекции печени и др. Хотя еще рано говорить о результатах, уже сейчас очевидно, что сорафениб® имеет предпосылки для использования на адъювантных режимах при выполнении радикального лечения пациентов с ранними стадиями ГЦР.

Сорафениб® уже широко вошел в практику гепатоонкологов нескольких десятков стран. Так, более чем в 40 странах препарат зарегистрирован для лечения метастатической ГЦК и более чем в 70 странах – для лечения ПМК. Причем сорафениб® – первый и пока единственный системный препарат, одобренный как для лечения рака печени, так и в качестве стандарта терапии для больных с метастатическими стадиями заболевания.

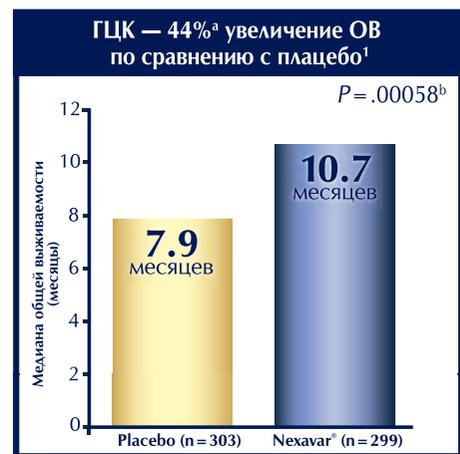
«В заключение я хотел бы сказать: традиционно ГЦР – это ограниченное число вариантов лечения и низкая выживаемость, – резюмировал И.С. Базин. – Однако время требует от нас поиска новых стратегий, современных подходов к лечению. Наш симпозиум подтверждает эту важную тенденцию. Сегодня концерн «Байер» представил нам свои инновационные достижения – перспективный таргетный препарат для лечения ГЦР и уникальное специализированное средство диагностической визуализации печени. Только от нас будет зависеть, насколько эффективно мы используем новые препараты для лечения своих больных».

ОНКОЛОГИЯ

Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мГПКР*

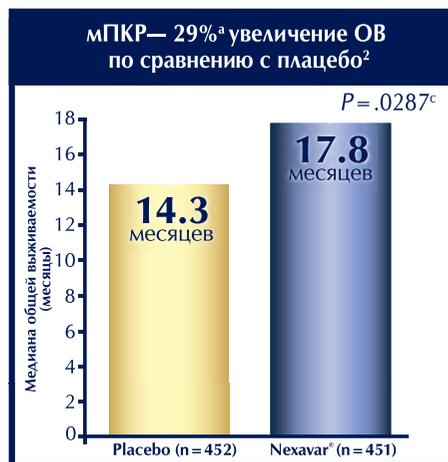


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



^a Формула: $(1.0/ОР-1) \times 100\%$

^b Статистически значимо, т.к. значение P ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



^c Статистически значимо, т.к. значение α ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

**Продлевая
жизнь**

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, в большинстве случаев побочными эффектами были диарея, сыпь, алопеция и ЛПКР



***Нексавар® показан для лечения:**

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мГПКР)

Нексавар (Nexavar)
Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)

Лекарственная форма:
таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)

Показания:
метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:
повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:
при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

Способ применения и дозы:
рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия.

Побочное действие:
очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:
№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.
Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Ссылки: 1. Llovet J, et al. for the SHARP Investigators Study Group. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr LBA1) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

ЗАО «БАЙЕР»
Москва,
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
Тел. (495) 231 12 00
www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ



Комбинированное или последовательное назначение таргетных препаратов: pro & contra

На V Конгрессе Российского общества онкоурологов, прошедшем в октябре 2010 г., одной из самых дискутируемых тем была таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака. Актуальность этой проблемы настолько высока, что уже в декабре корпорация «Байер» собрала симпозиум «Новые принципы терапии рака почки». Симпозиум прошел в рамках XIV Российского онкологического конгресса.

Несмотря на то что почечно-клеточный рак (ПКР) не входит в пятерку ведущих злокачественных новообразований, это одна из наиболее агрессивных, быстро растущих форм, представляющих значительную проблему для совре-

менной онкоурологии. Сегодня ПКР занимает третье место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы. Повышенное внимание у российских онкологов вызывают и темпы роста заболеваемости ПКР – по этому показа-

телю среди опухолей мочеполовой системы он устойчиво удерживает второе место (43,9%), уступая лишь раку предстательной железы. В прошлом году в России это заболевание было выявлено более чем у 18,5 тыс. больных.



Новые принципы терапии рака почки

Современные возможности комбинированной терапии рака почки

Вопросы комбинированной терапии рака почки осветил проф. Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ (д.м.н., ученый секретарь Российского общества онкоурологов, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, Москва). Он напомнил коллегам, что еще несколько лет назад лечение метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) казалось неразрешимой проблемой. Поскольку эта форма рака устойчива ко многим стандартным схемам терапии противоопухолевыми средствами, врачам приходилось заниматься только симптоматическим лечением с помощью иммунотерапии. В их арсенале были только интерферон-2-альфа-лейкоцитарный человеческий и интерлейкин-2 рекомбинантный человеческий. Хотя до сих пор не появились радикальные способы лечения мПКР, возможности его терапии значительно расширились благодаря прогрессу молекулярной биологии, выявившей ряд путей передачи сигнала в патогенезе развития и прогрессирования ПКР. А это в свою очередь привело к открытию новых препаратов для лечения мПКР, подавляющих опухолевую пролиферацию и ангиогенез. Таким образом, онкоурологи получили возможность добиваться ремиссии на месяцы, а то и на годы. С появлением таргетных препаратов коренным образом изменилась стратификация пациентов по группам прогноза в частности и стандарты лечения в целом. В Германии и в других европейских странах ингибитор тирозинкиназы сорафениб (Нексавар®) одобрен для лечения мПКР у больных, уже получавших цитотикины, и у тех, кому они не были показаны. Современные руководства по лечению этой формы рака, разработанные Европейской урологической ассоциацией, также включают ингибитор тирозинки-

наз сунитиниб (Сутент®), препарат моноклональное антитело бевацизумаб (Авастин®) в сочетании с интерферонами, а также ингибитор белка mTOR темсиролимус (Торизел®) для больных с плохим прогнозом.

Во всем мире сегодня стандартом лечения пациентов с мПКР является последовательная терапия – переход на препарат с другим механизмом действия. В России зарегистрировано несколько препаратов с молекулярно-направленным действием на различные пути опухолевого роста: одни подавляют ангиогенез в опухоли, другие – пролиферацию опухолевых клеток, третьи влияют на обменные процессы в клетках, тормозя их развитие. Меняя мишени, можно воздействовать на разные механизмы и избежать перекрестной резистентности между препаратами. Этот метод уже сейчас дает онкоурологам возможность существенно увеличить выживаемость больных мПКР. Тем не менее даже в два раза увеличенная выживаемость уже не устраивает ни врачей, ни пациентов. Дело в том, что на фоне применения этой тактики заболевание опять начинает прогрессировать.

В этой связи требуется разработка новых лечебных стратегий, которые позволят перевести заболевание в хроническую форму. Предположительно, эту задачу может решить комбинированная терапия. Клиницисты активно ищут оптимальные комбинации препаратов, изучают их эффективность и безопасность, возможности увеличения частоты объективных ответов, показателей выживаемости и качества жизни больных.

«Появление таргетных препаратов способствовало значимому изменению тактики лечения и улучшению прогноза для больных метастатическим ПКР, – объясняет профессор Алексеев. – Однако развивающаяся резистентность



и непереносимость препаратов говорят о необходимости новых клинических исследований, поиска более совершенных лекарственных средств и схем лечения, направленных на улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных. Моя задача – показать, имеют ли право на существование комбинированные соединения таргетных препаратов».

Клиницисты рассматривают несколько возможных вариантов комбинированной терапии. К первому относят комбинирование препаратов, блокирующих HIF – VEGF-путь на нескольких уровнях (вертикальная блокада), например препараты, ингибирующие VEGF и его рецепторы. Другой вариант подразумевает параллельное блокирование нескольких нисходящих после HIF-сигнальных путей (препараты, блокирующие VEGF, PDGF, EGF-факторы и их рецепторы) и ингибирование других путей, таких как mTOR (горизонтальная блокада). К еще одному рациональному подходу относят комбинацию двух препаратов, один из которых может модулировать действие на цель второго препарата, увеличивая таким образом эффективность последнего.

Комбинация различных таргетных препаратов, по мнению сторонников этой стратегии, может привести к увеличению частоты полных ответов, достижению значительной эффективности у боль-

Онкология

шего числа пациентов в течение более продолжительных периодов. Длительные ремиссии с медианой в 2–3 года были бы желаемым результатом. Кроме того, применение комбинации таргетных препаратов может способствовать уменьшению дозировок, а следовательно, приведет к уменьшению токсичности и снижению стоимости лечения. Недавно апологеты этой позиции получили более весомые аргументы: данные ряда клинических исследований показали достаточно высокую эффективность и приемлемую переносимость некоторых комбинаций.

Одна из таких комбинаций – сунитиниб + темсиролимус – рассматривалась в исследовании II фазы. В него были включены как нелеченные больные, так и пациенты после терапии (препараты в дозировках 10 мг, предшествующая нефрэктомия). Это исследование показало достоверно высокий ответ на лечение. Было выявлено уменьшение раковой опухоли у 79% первичных пациентов и у 73% пациентов, которые до этого получали ингибиторы тирозинкиназ. Частота частичных ответов составила 28 и 20% соответственно. Стабилизация процесса наблюдалась более чем у половины больных.

Еще в одном исследовании II фазы изучалась перспективная комбина-

ция сорафениб + сунитиниб. В исследование включили больных со всеми гистологическими формами рака почки, с разными прогнозами, нелеченных и принимавших ингибиторы тирозинкиназ, причем предшествующая нефрэктомия была необязательна. Здесь препараты назначались в дозировках ниже нормы: сорафениб – 200 мг 2 раза в сутки, сунитиниб – 5 мг. Были получены следующие результаты: общий ответ – 46%; медиана без прогрессирования; более 11 мес. без рецидивного лечения. При этом 10 пациентов из 48 наблюдаются без длительного прогрессирования в среднем 18 месяцев. При сравнении с результатами монотерапии теми же препаратами в стандартных дозировках выяснилось, что частота ответа была примерно в 10 раз, а медиана времени прогрессирования – в 2 раза меньше, чем при комбинированном лечении.

«Отмечу еще один момент, – продолжил Б.Я. Алексеев, – свидетельствующий в пользу комбинированного применения таргетных препаратов. К сожалению, в рандомизированных исследованиях, в которых были проведены монотерапия или комбинация сунитиниба с интерфероном, далеко не все пациенты, получавшие монотерапию в качестве первой линии,

в последующем смогли продолжить лечение. Это произошло по разным причинам – в первую очередь в связи с тяжестью состояния пациентов и развитием нежелательных реакций. Таким образом, примерно 40% больных, а может быть и больше, из тех, кому мы назначаем первую линию, не получают терапии второй и тем более третьей линии. В этой связи вполне вероятно, что комбинация сорафениба и сунитиниба как раз и позволит в первой линии увеличить безрецидивную выживаемость пациентов, то есть комбинация этих препаратов будет более эффективной, чем последовательное назначение».

В конце своего выступления профессор Алексеев, подчеркнув потенциальные возможности комбинированной терапии при мПКР, обратил внимание собравшихся врачей на целый ряд вопросов, все еще ожидающих своего решения. В каких случаях таргетные препараты целесообразно назначать в качестве монотерапии, а в каких – в комбинации? Насколько очевидны эффективность и безопасность комбинированной терапии, ведь на данном этапе проведено небольшое количество исследований и они не завершены (I или II фазы)? Не приведет ли понижение дозы (с целью уменьшения токсичности) к снижению эффективности терапии?

Принципы последовательной терапии рака почки с использованием тирозинкиназных ингибиторов

Именно с проблемы недостаточности достоверных данных по методике комбинированной терапии начал свое выступление проф. Всеволод Борисович МАТВЕЕВ (д.м.н., президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва). В.Б. Матвеев привел следующий аргумент: «Без доказательной медицины у специалистов пока нет оснований использовать комбина-

цию таргетных препаратов в рутинной практике». Он выступил в защиту стратегии последовательной терапии. «Несмотря на то что не все больные отвечают на лечение таргетными препаратами, в целом выживаемость без прогрессирования пациентов увеличивается вдвое: с 5 до 10–11 месяцев, – констатировал профессор. – Нельзя не заметить увеличения общей выживаемости этих больных – практически вдвое, а в целом





Новые принципы терапии рака почки

ряде исследований показано максимальное увеличение этого показателя до 26 месяцев».

На вопрос из зала – а что же предложить пациентам через 10–11 месяцев, когда рак начинает прогрессировать, даже при успешной таргетной терапии? – В.Б. Матвеев ответил следующее: «При прогрессировании после первой линии терапии врач назначает второй препарат – пациент опять прогрессирует, назначается третий... Как результат мы продлеваем безрецидивную выживаемость. Это и есть наша основная цель, поскольку еще ни один таргетный препарат никогда не вылечил».

Далее профессор Матвеев подробно остановился на препаратах, используемых в онкоурологии. Так как в патогенезе рака почки принимают участие различные сигнальные пути, то и воздействовать на них можно разными способами, назначая последовательно агент за агентом. Вполне оправданно, по мнению В.Б. Матвеева, использование агентов одной лекарственной группы. Казалось бы, теоретически эти препараты воздействуют на одни и те же рецепторы, но аффинитет у них различен, а значит, можно ожидать неодинаковую эффективность этих препаратов. Онкологи последовательно назначают ингибиторы тирозинкиназы, потому что больные, не отвечающие на первую линию терапии, часто имеют хороший общий статус, позволяющий проведение второго уровня терапии. Исследования показали частичную перекрестную резистентность или ее отсутствие между препаратами этой группы.

К настоящему времени проведен целый ряд исследований II и III фазы, в которые были включены более 600 пациентов. В разных последовательностях изучалась эффективность сунитиниба и сорафениба после первой линии терапии (в качестве первой линии терапии допускаются почти все существующие препараты – сунитиниб, сорафениб, темсиролимус или цитокины); темсиролимуса и сорафениба в качестве второй

линии терапии после терапии сунитинибом; эффективность последовательности – сначала сорафениб, сунитиниб, затем сунитиниб, сорафениб.

В качестве примера докладчик привел результаты крупного ретроспективного исследования, где изучались данные 144 пациентов, получавших одну, две и даже три терапии таргетными препаратами. Последовательность была различной: некоторые пациенты получали сначала сунитиниб, потом сорафениб; другие – сорафениб, затем сунитиниб. Исследователи обратили внимание на то, что при назначении сорафениба в качестве первой линии, а сунитиниба в качестве второго препарата, медиана продолжительности лечения больше.

«Профессор Алексеев в качестве недостатка последовательного назначения таргетных препаратов отметил, что не все пациенты доходят до второй линии, – полемизирует профессор Матвеев. – Однако результаты исследования вполне убедительно показывают: определенные последовательности препаратов – сорафениб, затем сунитиниб или бевацизумаб в качестве второго препарата – достоверно увеличивают почти в два раза число больных, которые смогли получить вторую линию терапии. У последовательности сорафениб, сунитиниб есть и еще одно преимущество: медиана времени до прогрессирования – 78 недель против 37».

В пользу сорафениба как таргетного агента первой линии говорят и результаты крупного ретроспективного исследования, в котором приняли участие 5 итальянских центров (170 больных). 83 пациента получали сначала сорафениб, а затем сунитиниб, а 87 – сунитиниб и потом сорафениб. Выживаемость без прогрессирования при первой линии терапии была примерно одинакова, но при второй линии терапии выживаемость без прогрессирования была значительно лучше у пациентов, которые получали сорафениб в качестве первой линии таргетного агента, и составила 89 мес. по сравнению с

4,2 мес. у пациентов, лечившихся сунитинибом.

Кроме того, было показано, что пациенты, которые получали сорафениб в качестве первой линии терапии, имели лучшее качество жизни, лучшую переносимость лечения, чем другие пациенты.

Тем не менее, несмотря на эффективность таргетных препаратов, резистентность все же наступает. В этот период сторонники последовательного назначения препаратов рекомендуют переходить на ингибиторы mTOR. Свою позицию они обосновывают результатами рандомизированного исследования III фазы, где темсиролимус (ингибируя тирозинкиназные пути mTOR опосредованно через Akt-сигнальные пути, снижает уровни HIF и VEGF) показал свою эффективность как после лечения сорафенибом, так и после лечения сунитинибом.

«Практически после любой комбинации назначения таргетных препаратов, когда исчерпаны все возможности последовательного назначения ингибиторов тирозинкиназы, можно рассчитывать на положительный эффект от назначения ингибиторов mTOR в качестве третьей, четвертой линией, – подытоживает В.Б. Матвеев. – В отличие от комбинаций, еще не признанных доказательной медициной, в сегодняшней клинической практике можно использовать только последовательное назначение ингибиторов тирозинкиназы (в частности, сорафениба в качестве первой единицы и сунитиниба в качестве второй линии), которые обеспечивают наилучшую переносимость, наилучшее качество жизни и большую выживаемость без прогрессирования».

Вместо заключения

Обсуждавшиеся на симпозиуме стратегии имеют одну цель – сделать mПМКР хроническим заболеванием. Участники дискуссии выразили надежду, что уже в скором времени новейшие исследования ответят на вопросы, как оптимально использовать таргетные препараты, в какой комбинации или последовательности. ☺

Онкология

Оригинальные и аналоговые биопрепараты: СХОЖИ, НО НЕ ИДЕНТИЧНЫ?

Появление рекомбинантной технологии поставило на поток производство разнообразных протеинов для использования в терапевтических целях. В 2000-х гг. сроки действия патентной защиты на многие оригинальные биологические фармацевтические препараты начали истекать, и фармкомпании, специализирующиеся на производстве дженериков, решили попробовать себя в новой области – в создании биоаналогов. Однако последние при идентичности основной молекулы отличаются по методам очистки, стабилизации и другим параметрам, что может оказать влияние на эффективность и токсичность. О проблемах создания и изучения биоаналогов, об их использовании в онкологии, в частности при лечении нейтропении, говорили участники симпозиума «Профилактика и лечение фебрильной нейтропении», организованного компанией «Тева» для гостей XIV Российского онкологического конгресса.

Современные рекомендации по профилактике и лечению фебрильной нейтропении

Симпозиум открыл доклад проф. Вадима Вадимовича ПТУШКИНА (д.м.н., руководитель отделения подростковой и возрастной гематологии и онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, ГКБ им. С.П. Боткина, Москва).

Химиотерапия в современной онкологии наряду с оперативным пособием и лучевым воздействием остается одним из важнейших компонентов лечения. Ее совершенствование идет как по пути повышения эффективности, так и снижения токсичности, то есть повреждающего действия цитостатиков на нормальные ткани и функции организма. Большинство химиопрепаратов (алкилирующие, антрациклины, антиметаболиты) повреждают быстро делящиеся клетки. В эту категорию, помимо опухолевых, попадают нормальные клетки тканей с высокой регенеративной

активностью, например клетки костного мозга. Цитостатическое повреждение стволовых кроветворных клеток приводит к снижению содержания лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в крови. Самым опасным при этом является развитие нейтропении, так как нейтрофилы представляют собой один из главных компонентов естественной защиты организма против инфекции. Глубина и длительность нейтропении, развивающейся после химиотерапии, в значительной степени определяет количество жизнеопасных инфекционных осложнений. Инфекция, развившаяся на фоне нейтропении, чрезвычайно опасна. По данным Klastersky, смертность от нее составляет около 10%. При этом начальная инфекция вызывает гибель 2% больных, а прогрессирование опухоли вкупе с последующими инфекционными эпизодами определяют летальность еще у 8% пациентов. Новые



таргетные противоопухолевые препараты (моноклональные антитела, блокаторы рецепторов эпидермального фактора роста) чаще лишены миелотоксичности, однако до 90% пациентов по-прежнему получают традиционные цитостатики. Кроме того, и для ряда таргетных препаратов (миелотарг; блокаторы тирозинкиназ) характерно развитие нейтропении и тромбоцитопении.

Риск развития нейтропении и инфекции заставляет врачей сокращать дозы препаратов или увеличивать интервалы между циклами химиотерапии, что значительно снижает



Профилактика и лечение фебрильной нейтропении

ет интенсивность лечения. По различным данным, до 73% больных с неходжкинскими лимфомами получали отсрочку очередного введения цитостатиков на 7 и более дней в связи с нейтропенией. Результаты популяционного исследования адъювантной химиотерапии у больных с раком молочной железы в США и Европе свидетельствуют о том, что практически каждая третья пациентка получает химиотерапию с интенсивностью менее 85% от запланированной в связи с развитием нейтропении. В еще большей степени эти факты характерны для лечения пожилых пациентов. В то же время снижение запланированной интенсивности химиотерапии может значительно сократить безрецидивную и общую выживаемость больных. Одной из главных причин снижения дозоинтенсивности в этих исследованиях было неназначение или позднее назначение миелицитокинов – гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (Г/ГМ-КСФ). Эти белки способны стимулировать пролиферацию предшественников нейтрофилов и макрофагов, ускоряя восстановление содержания этих клеток после химиотерапии. Кроме того, Г-КСФ модулирует некоторые функции нейтрофилов, усиливая противомикробный ответ. Эти свойства позволили использовать рекомбинантный Г-КСФ с целью предупреждения инфекционных осложнений при высоком риске развития нейтропении после химиотерапии. Метаанализ результативности применения Г/ГМ-КСФ для предупреждения нейтропении и инфекции после химиотерапии, проведенный Николь Кудерер в 2007 г., полностью подтвердил их

эффективность. На материале 17 контролируемых исследований, включивших около 3,5 тыс. пациентов, было показано, что назначение Г-КСФ снижает риск фебрильной нейтропении после химиотерапии у пациентов с солидными опухолями на 56%, ранней летальности на 45% и инфекционной летальности на 47%. Токсичность при использовании миелицитокинов была незначительной. Что же препятствует более широкому применению Г-КСФ в клинической практике? В первую очередь их высокая стоимость. Первоначальная фармакоэкономическая модель применения Г-КСФ при первичной профилактике нейтропении и инфекции показала их выгоду в случае риска фебрильной нейтропении 40% и выше. Эта выгода складывается из экономии на затратах, связанных с обследованием и лечением инфекции у этих больных. В последние годы стоимость подобного лечения возросла, и стало экономически целесообразно применять препараты этой группы при риске фебрильной нейтропении 20% и выше. В еще большей степени снизить затраты на профилактику инфекции может сокращение стоимости Г-КСФ, связанное с разработкой его биоаналогов, которые существенно дешевле оригинального препарата. К сожалению, этот путь не лишен недостатков, в первую очередь связанных с технологическими трудностями разработки и производства сложных белковых молекул. Сделать точную копию белка практически невозможно в связи с особенностями их производства, поэтому в каждом случае биоаналога мы имеем дело, по сути, с новым оригинальным препаратом, обладающим своей активностью, токсичностью и иммуногенностью.

Эти особенности заставили многие страны принять жесткие правила регистрации препаратов данной группы, прибегая к повторным широким клиническим испытаниям. Подобная практика представляется разумной с точки зрения отрицательного опыта, который успел накопиться за 10 лет интенсивного использования био-препаратов в медицине. Известны случаи, когда не только применение биоаналога, но и изменение лекарственной формы оригинального белка (использование модифицированного стабилизатора) существенно увеличивало иммуногенность, что приводило к тяжелейшим клиническим осложнениям. Президент Европейской группы по трансплантации костного мозга EBMT обратился в 2010 г. с открытым письмом, где призвал к использованию только тех препаратов Г-КСФ, которые прошли тщательную клиническую проверку и эффективность и безопасность которых не подлежит сомнению. Таким образом, широкое применение Г-КСФ для профилактики и лечения нейтропенической инфекции существенно снижает риск инфекции и связанной с ней летальности. Разработаны принятые ASCO и EORTC алгоритмы применения миелицитокинов для первичной (риск фебрильной нейтропении 20% и выше, пожилой возраст, сопутствующие заболевания) и вторичной (инфекция на предшествующем курсе химиотерапии) профилактики инфекции у онкологических больных, получающих химиотерапию. В то же время использование биоаналогов, прошедших всестороннее тестирование, позволило бы снизить затраты на лечение и увеличить долю больных, которым назначаются эти эффективные препараты.

Онкология

ТеваГрастим® – первый биоаналог филграстима с доказанной клинической эффективностью и безопасностью

Появившиеся более 20 лет назад биологические продукты совершили настоящую революцию, и сегодня мы уже можем говорить об эре биоаналогов. Чтобы оценить

масштаб и значение данных препаратов, достаточно сказать, что объем рынка в этом сегменте достигает 10–15 млрд долларов. Стоимость курса терапии одного пациента со-

ставляет от 15 до 50 тыс. долларов в год, и очевидно, что высокая цена инновационных лекарств является лимитирующим фактором. Однако в 2010–2012 гг. заканчивается период



патентной защиты по ряду препаратов. На рынок выйдут дженерики. С одной стороны, это позитивный процесс, так как терапия станет доступней, но при этом есть и ряд опасений, поскольку на рынок, как отметил проф. В.В. Птушкин, активно проникают препараты с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью.

В этой связи актуальным стало выступление Елены Владимировны АРТАМОНОВОЙ (д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва), в котором она на примере препарата ТеваГрастим® рассказала о том, каким критериям должен соответствовать «правильный» биоаналог.

«Когда речь идет о биологических фармацевтических препаратах, – уточнила Е.В. Артамонова, – специалисты имеют в виду лекарственные средства, получаемые методом биотехнологии, который принципиально отличается от традиционной фармакологии. С одной стороны, биотехнологические препараты имеют несомненные преимущества в эффективности, так как в основе их создания лежит рациональный дизайн, заключающийся в первоначальном исследовании физиологических путей, определении основного белка-передачи сигнала и получении молекулы, специфически взаимодействующей с конкретной мишенью. Результатом является лекарство, обладающее селективным и целенаправленным механизмом

действия. С другой стороны, биотехнология использует живые организмы, их системы или продукты их жизнедеятельности. Данное обстоятельство является ключевым моментом, поскольку живое не может быть абсолютно стандартизовано. В этой особенности биологических препаратов заключается их преимущество и одновременно опасность».

Разработка, производство и регистрация низкомолекулярных препаратов-дженериков – простой и хорошо отработанный процесс. Если дженерик повторяет оригинальное вещество по физико-химическим свойствам, а фармакокинетические и фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах подтверждают его эквивалентность, дорога на фармацевтический рынок открыта. Эта концепция неприменима к процессу введения в клиническую практику аналогов биопрепаратов – продуктов геной инженерии, так как с учетом большой молекулярной массы (тысячи килодальтон) и трехмерной структуры белка очень сложно создать точную копию молекулы, обладающую идентичной биологической активностью и иммуногенностью, особенно при производстве в промышленном масштабе. Далее докладчик подробно остановилась на многоступенчатом производственном биофармпроцессе, от которого в значительной степени зависят качество, безопасность и эффективность биотехнологических продуктов. Высокая инновационная технологичность, сложность синтеза молекул, различия в источнике получения белка, в процессах экстракции, очистки и приготовления лекарственных форм делает практически невозможным полное воспроизведение оригинальной технологии. Как следствие, биоаналоги не могут быть точной копией исходного продукта: даже при идентичности структуры молекул возможны отличия в биологической активности и эффективности, а также в спектре побочных явлений, включая иммуногенность. Введение биопрепарата может привести к развитию патологического

иммунного ответа организма, этот ответ зависит не только от самой молекулы, но и от качества активной субстанции, то есть в данном случае белка, и особенно от качества его очистки. Используя препараты с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью, мы можем говорить не только о непредсказуемости клинической эффективности биоаналога, но и о серьезных токсических или иммунологических осложнениях.

Опасную ситуацию можно предотвратить, если изменить действующую процедуру регистрации биоаналогов. «Процесс одобрения оригинального инновационного препарата очень сложен и включает в себя характеристику молекулы, доклинические исследования, а также клинические испытания I, II и III фазы, – комментирует докладчик. – При регистрации биоаналога необходимы доказательства его структурной идентичности, сопоставимости физико-химических свойств, доклинические исследования на животных, а также исследования безопасности на здоровых добровольцах и оценка эффективности по основному показанию. Сейчас, к сожалению, все дальнейшие показания, которые были доказаны для инновационного препарата, автоматически переходят на биоаналог. Кроме того, от производителя не требуется длительный постмаркетинговый мониторинг для выявления нежелательных явлений, связанных с использованием биоаналога в широкой популяции пациентов, что может привести к непредсказуемым последствиям для конкретного больного».

Тем не менее среди биоаналогов есть действительно безопасные и эффективные препараты. Так, в феврале 2008 г. Европейская медицинская ассоциация (ЕМА) одобрила лекарственный препарат ТеваГрастим® (аналог филграстима), созданный специалистами международной группы промышленных биотехнологий корпорации «Тева».

Далее Е.В. Артамонова рассказала об истории создания этого препарата. Его разработка началась более десяти



Профилактика и лечение фебрильной нейтропении

ти лет назад учеными Sikor Biotech – литовского подразделения корпорации «Тева». В течение этого периода проводились широкомасштабные исследования, и сегодня мы смело можем сказать, что ТеваГрастим® разработан в полном соответствии с регуляторными требованиями ЕМЕА в отношении биоаналогов Г-КСФ (основное требование – сравнимая с инновационным оригинальным препаратом эффективность и безопасность в соответствующей популяции пациентов).

В результате проведенной работы была подтверждена полная идентичность ТеваГрастима® и оригинального филграстима (Нейпоген®) по молекулярной структуре и всем физико-химическим характеристикам. Последующие доклинические исследования по фармакокинетике, фармакодинамике, токсикологии и фармакологии безопасности также продемонстрировали аналогичность всех изучаемых параметров, включая связывающую способность ТеваГрастима® с человеческим рецептором Г-КСФ и его ростовые свойства. Два

слепых рандомизированных исследования I фазы по сравнению ТеваГрастима® и Нейпогена® у здоровых добровольцев подтвердили абсолютную сопоставимость эффективности и безопасности препаратов, а количество участников (56 и 144) и особенности дизайна, включавшего два перекрестных периода, две дозы препаратов и оценку различных путей введения (п/к и в/в), не позволяют усомниться в полученных результатах. Доказано, что показатели абсолютного числа нейтрофилов и CD34+ клеток для сравниваемых препаратов были одинаковыми, а повторные введения переносились одинаково хорошо.

Наконец, основной этап клинических исследований касался изучения эффективности и безопасности ТеваГрастима® по сравнению с Нейпогеном® в целевой подгруппе пациентов, куда входили больные злокачественными новообразованиями, получающие миелосупрессивную терапию. Три больших международных, многоцентровых, слепых, плацебоконтролируемых

рандомизированных исследования III фазы по профилактике и лечению нейтропении у больных раком молочной железы (n = 348), раком легкого (n = 240) и неходжкинскими лимфомами (n = 92) продемонстрировали, что ТеваГрастим® имеет равную с Нейпогеном® эффективность в отношении уменьшения выраженности тяжелой нейтропении и снижения частоты фебрильной нейтропении и, по крайней мере, такую же безопасность, как и оригинал. Эти выводы были подтверждены проведенным метаанализом, включавшим результаты лечения 608 пациентов. Таким образом, на сегодняшний день ТеваГрастим® – единственный препарат, гарантирующий присутствие оригиналу эффективность и безопасность.

«Более того, компания-производитель ведет серьезный пострегистрационный контроль безопасности своего препарата: никаких случаев неблагоприятных явлений до сих пор зарегистрировано не было», – заключила Е.В. Артамонова. ☺

Дискуссия



Участники симпозиума согласились с тем, что аналоги биологических препаратов могут быть эффективно использованы в лечении онкологических заболеваний. В то же время клиницисты крайне озабочены ситуацией, сложившейся на отечественном фармрынке. Опасения онкологов сформулировал председатель симпозиума проф. Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН (д.м.н., зам. директора, зав. отделением клинической фармакологии ГУ РОНЦ РАМН, Москва):

– В 2006 г. ЕМА утвердила новые требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования, а также дополнительный мониторинг нежелательных явлений в течение первого года применения в клинической практике. В законодательстве ЕС биоаналог трактуется как продукт, отличный от дженерика, поскольку последний представляет собой высокомолекулярный белок, вследствие чего нет уверенности в его достаточном соответствии оригинальному препарату.

У меня, как у врача, возникает вопрос: почему в Европе и в США заставляют изучать биоаналоги как новые препараты, а в России – нет? Мне известен отечественный препарат, который зарегистрировали лишь на основании исследования всего 28 больных, получивших стандартную химиотерапию по поводу рака молочной железы. На основании этого исследования был сделан вывод об идентичности изучаемого препарата и оригинального и даны рекомендации по применению его в клинике для профилактики и лечения фебрильных нейтропений у больных на фоне химиотерапии. Не получено сведений о возможности применения его у детей, которые часто нуждаются в поддержке Г-КСФ при проведении интенсивных режимов химиотерапии, нет данных о возможности его назначения для восстановления кроветворения у больных, перенесших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией костного мозга, и т.д. Завтра этот биоаналог придет к нам в клиники как препарат спасения. И если этот препарат окажется не таким, каким его объявил производитель, пациенты погибнут. Таким образом, внедрять в клиническую практику необходимо лишь препараты, прошедшие строгую проверку, соответствующую международным стандартам.



Диагностика новообразований кожи как междисциплинарная проблема

В Самаре в рамках системы непрерывного профессионального развития медицинских кадров Самарской области состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии». Новизна мероприятия заключалась в том, что в одном зале собрались онкологи и дерматовенерологи, чтобы обсудить вопросы, возникающие на стыке двух специальностей. Главным образом пересечение интересов онкологов и дерматовенерологов происходит при диагностике опухолей кожи. Дело в том, что в целях профилактики и выявления онкологических заболеваний кожи необходима ранняя диагностика доброкачественных, но детерминированных к возникновению рака опухолей. Как правильно диагностировать кожные новообразования? Какие типичные ошибки допускают клиницисты в диагностике и лечебной практике? Могут ли папилломавирусные инфекции спровоцировать рак шейки матки? Какие препараты и новые методы терапии использует современная медицина в лечении злокачественных новообразований кожи? Ответы на эти и другие вопросы содержались в докладах участников конференции.



Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии»

Секционное заседание «Диагностика новообразований кожи как междисциплинарная проблема» открыл проф. Е.В. ОРЛОВ, д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава». Во вступлении Евгений Владимирович подчеркнул: в большинстве европейских стран дерматоонкология является разделом дерматологии. Данный подход представляется логичным, поскольку именно дерматолог, имеющий дело с большим разнообразием кожных патологий, клинически достаточно хорошо дифференцирует опухолевые процессы и лечит опухоли кожи (за исключением меланомы). В России рак кожи – это прерогатива онкологов, что, в свою очередь, обоснованно, имея в виду специфику трактовки онкологами любого опухолевого процесса.

Далее Е.В. Орлов более детально остановился на клинико-эпидемиологическом мониторинге опухолей кожи в Самарской области, отметив: среди рака различной локализации на первом месте стоит рак кожи (15–16%), вторую группу по распространенности составляют рак легких и молочной железы (12 и 10% соответственно), менее распространены рак желудка и ободочной кишки (около 7%), по 3–5% приходится на рак простаты, матки, на лимфомы и колоректальный рак.

Львиную долю онкологических заболеваний кожи (68%) составляют базалиомы, почти четверть (23%) – плоскоклеточный рак, на долю же меланомы приходится всего 9% всех злокачественных поражений кожи. Однако летальность при меланоме не идет ни в какое сравнение с плоско- и базальноклеточным раком.

Любопытно, что заболеваемость раком кожи в Самарской области на протяжении семи полных лет наблюдений (2002–2009) держится на стабильном уровне, но существенно превышает обще-

российский показатель (60 человек против 40 на 100 тыс. населения). Данное обстоятельство объясняется как повышенной инсоляцией в области (по сравнению с рядом других регионов России), так и хорошей работой онкологов и дерматологов. Этот вывод подтверждается статистикой: если в России в целом показатель запущенности онкологических заболеваний кожи равняется 4,1%, то в Самарской области запущенные формы рака составляют лишь десятые доли процента. Коэффициент распространенности рака кожи в Самарской области имеет значимую тенденцию к росту: от 38,1 (2002) до 49,9 (2009) на 100 тыс. человек. В то же время за 7 лет наблюдений процент больных меланомой, проживших более 5 лет, вырос с 53,2 до 57,6 пунктов. Тем не менее ухудшилась статистика активного выявления ранних форм заболевания – с 30% в 2002 г. до 10% в 2008 г. и 20% в 2009 г.

Проблематику ранней диагностики злокачественных опухолей осветил в своем докладе «Меланоцитарные невусы опухоли кожи» проф. В.А. МОЛОЧКОВ, заслуженный деятель науки, д.м.н., зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ, главный дерматовенеролог Московской области, зав. кафедрой кожных и

венерических болезней ФППО ММА им. И.М. Сеченова.

Владимир Алексеевич констатировал: «Во всем мире невусы трактуются как доброкачественные опухоли, в которых меланоцит (клетка, придающая коже окраску) детерминирован к возникновению меланомы».

Эти доброкачественные опухоли меланогенной системы могут быть симулянтами, маркерами и предшественниками меланомы. К сожалению, в настоящее время наблюдается низкая частота активного выявления этой наиболее злокачественной опухоли человека (при врачебных профилактических осмотрах выявляется лишь от 3 до 5% больных). При этом частота диагностических ошибок варьирует в пределах 25–74%, а ошибочные заключения гистологов происходят в 20–30% случаев. Позднее выявление меланомы приводит к тому, что смертность от этой формы рака превышает таковую от всех других вместе взятых злокачественных опухолей кожи (80%).

Далее докладчик подробнее остановился на различных формах меланоцитарных невусов (МН) и рассмотрел последние с точки зрения риска возникновения рака. Выяснилось, что меланома может развиваться только в ткани внутридермального МН, а фактором риска развития меланомы является увеличение коли-

Онкология

Справка

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии» состоялась в Самаре 17 ноября 2010 г. в отеле «Холидей Инн. Самара».

Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области и ФУВ МОНИКИ.

Технический организатор – группа компаний «Медфорум».

В конференции приняли участие порядка 300 специалистов из Самарской области – дерматовенерологов, дерматоонкологов, клинических фармакологов, косметологов, терапевтов, педиатров и врачей общей практики.

Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии»

чества обычных приобретенных МН. В.А. Молочков заострил внимание дерматологов на семи признаках меланомы, подчеркнув: меланома – опухоль визуальной диагностики, при наличии у пациента хотя бы одного из семи признаков необходимо направлять больного к онкологу. Итак, показаниями к немедленному иссечению МН (захват 1–2 мм) являются следующие признаки:

- 1) увеличение площади и высоты элемента;
- 2) усиление интенсивности пигментации;
- 3) признаки местной регрессии;
- 4) возникновение пигментного венчика или сателлитов;
- 5) воспалительная реакция в меланоцитарном невусе;
- 6) зуд;
- 7) эрозии или кровоточивость.

В своем втором докладе «Генитальная папилломавирусная инфекция у женщин» проф. В.А. МОЛОЧКОВ рассмотрел

ВПЧ «высокого риска», то есть при каких условиях папилломавирусная инфекция может прогрессировать до карциномы *in situ* и инвазивного рака. Среди факторов риска названы герпесная инфекция (ВПГ), повышенный уровень эстрогенов, наследственность, иммуносупрессия и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Среди ИППП наибольшее распространение имеют папилломавирусные инфекции слизистых оболочек, инфицирующие большую часть сексуально активного населения и обладающие высокой контагиозностью (однократный половой контакт приводит к заражению в 60% случаев). ВПЧ слизистых оболочек является частым этиологическим агентом рака шейки матки, вульвы, влагалища и др. При этом врачам следует знать: пик частоты ВПЧ-инфекции гениталий приходится на возраст 18–25 лет, в то время как пик частоты цервикальной интраэ-

пителиальной неоплазии I–III и рака шейки матки попадает на возраст 45 лет, то есть у специалистов есть порядка 20 лет, чтобы вылечить инфекцию и предотвратить рак. К сожалению, после диагностики рака шейки матки вылечить это заболевание удается лишь в 50% случаев, в то время как 50% случаев, несмотря на лечение, заканчиваются летально.

Докладчик обратил внимание слушателей на то, что в случае ВЧП слизистых оболочек инфицирование происходит при механических микроповреждениях (в том числе при половом контакте, включая ано- и орогенитальный), бактериальных и вирусных ИППП. Кроме того, происходит инфицирование плода при прохождении последним родовых путей больной матери, аспирация вируса при электрокоагуляции и т.д.

Важно помнить, что репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, тогда

Кстати



В рамках мероприятия состоялась выставочная экспозиция. В организации выставки приняли участие следующие бизнес-партнеры: «Байер», «БиоФарма», «Валмед», «Вета Гранд», «Доктор Рэддис», «Инитиум Фарм», «Миракс-Фарма», «Мукос», «Новартис», «ТЕВА», «Татхимфармпрепараты», «Янссен Силаг», «Юнифарм.инк».

В частности, ОАО «Татхимфармпрепараты» представило мазь глицифоновую 30% – уникальный лекарственный препарат для лечения рака и предраковых заболеваний кожи. При множественных формах базально-клеточного рака (БКР) хирургическое лечение невозможно, а применение лучевой терапии считается противопоказанным. Убедительно доказана эффективность глицифоновой мази при стационарно-амбулаторном лечении больных с подтвержденным диагнозом «первично-множественный БКР кожи» различных клинических типов и давностью заболевания.

Эффективно применение глицифоновой мази для лечения больных с рецидивами БКР кожи после близкофокусной рентгенотерапии. Отмечены положительные результаты лечения глицифоновой мазью рецидивов базалиомы кожи, возникших после хирургического лечения.

ГЛИЦИФОНОВАЯ МАЗЬ – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ФОРМ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ (БКР)



Регистрационный номер: 94/34/11

- ◆ Стойкость лечебного эффекта и отсутствие появления новых очагов* [1]
- ◆ Отсутствие кожно-резорбтивного токсического действия* [1]
- ◆ Избирательность цитотоксического действия глицифона на бластоматозные клетки* [2]
- ◆ Эффективность при предраковых заболеваниях кожи – сенильных кератозах и очаговых гиперкератозах подошв* [2]

Глицифоновая мазь Здоровье – это счастье!

- ◆ Глицифоновая мазь потенцирует эффект лучевой терапии при запущенных базалиомах кожи лица, позволяет существенно уменьшить нагрузку на пациента, а в случае неудачи химио-лучевого лечения уменьшить риск послеоперационных осложнений* [3]
- ◆ Выявляет не визуализируемые (клинически не проявляющиеся) очаги БКР, располагающиеся не только в близлежащих, но и отдаленных от опухоли участках кожи* [1]

- ◆ Местное лечение при рецидивах, возникающих после применения различных методов лучевой терапии* [2]
- ◆ Комбинированное лечение распространенных инкурабельных базалиом кожи глицифоновой мазью в сочетании с лучевой терапией* [2]

Литература:

- [1] Глицифоновая мазь в лечении первично-множественного базально-клеточного рака кожи // Научно-практический журнал TERRA MEDICA nova (Санкт-Петербург), 2002. № 4. С. 23–25.
[2] Глицифоновая мазь – оригинальное средство для лечения рака и предраковых заболеваний кожи // Научно-практический журнал TERRA MEDICA nova (Санкт-Петербург), 1999. № 1. С. 24–25.
[3] Гилев А.В., Рудык А.В. Оптимизация комбинированного химио-лучевого лечения запущенных базалиом кожи лица. Казань, 2005.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Глицифоновая мазь проявляет контактное действие при опухолях и предопухолевых заболеваниях кожи, избирательно угнетает метаболизм в бластоматозно измененных клетках, что объясняется антимитотическим действием, особенно выраженным в кислой среде опухолевой ткани. Оказывает также противомикробное действие.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Плоскоклеточный рак кожи I стадии; базалиомы (в т.ч. рецидивы после хирургического или лучевого лечения); болезнь Бовена; сенильный кератоз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Кожу в зоне роста опухоли или кератоза протирают тампоном, смоченным в спирте, затем накладывают 0,8–2 г мази (в зависимости от размера очага) под марлевую салфетку и фиксируют лейкопластырем. При каждой перевязке очаг и окружающую кожу протирают спиртом и удаляют некротизированную ткань. Аппликации делают ежедневно один раз в день до полного разрушения опухолевой ткани. Продолжительность лечения определяется локализацией и размерами очага. При лечении рецидивирующих опухолей, мелкоузловых форм базалиом в области лба и носа делают 15–20 аппликаций, при язвенных формах, при базалиомах поверхностного типа и болезни Бовена 10–15, при сенильных кератозах 5–10 аппликаций. После завершения лечения глицифоновой мазью на образовавшийся дефект кожи накладывают асептические повязки или повязки с антисептическими мазями до полного рубцевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Отек периорбитальной области, гиперемия, отек (в этих случаях в лечении делают перерыв на 2–3 дня и назначают примочки с раствором нитрофурала или мазь с ГКС, после перерыва лечение продолжают) и боль в месте нанесения (для уменьшения боли можно одновременно накладывать на очаг 5–10 % мазь с бензокаином).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность, артериальная гипертензия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, беременность и период лактации, эпилептиформные расстройства, состояния тревоги или возбуждения, бессонница.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: 30% мазь по 10 г.

Перед применением прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.



Полную информацию о препарате можно получить в ОАО «Татхимфармпрепараты»
420091, Россия, г. Казань, ул. Беломорская, 260. Тел. (843) 526-97-16
E-mail: marketing@tatpharm.ru; www.tatpharm.ru

Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии»

как в клетках других слоев частицы вируса лишь персистируют. Это значит: лечение без санации клеток базального слоя неэффективно.

К ВПЧ слизистых оболочек низкой степени риска докладчик относит папилломавирусы (HPV) 6, 11, 42, 43 и 44 типов; средней степени риска – HPV 31, 33, 35, 51, 52, 58; высокой степени риска – HPV 16, 18, 45 и 56. При этом прогрессия ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска в рак происходит в сроки от 5 до 30 лет. Выявление онкобелка E7 в цервикальном материале и моче является проявлением интеграции вирусной ДНК в хромосому, началом озлокачествления.

Цели лечения ВЧП слизистых оболочек – удаление генитальных бородавок (в том числе субклинических), терапия латентной папилломавирусной инфекции. Как правило, эффективность лечения равняется 60–80%. Применяются следующие методы лечения: криодеструкция, хирургическая экцизия, лазерное удаление, фотодинамическая терапия и др.

В конце своего доклада В.А. Молочков отметил: при дисплазии и раке шейки матки рекомендуется назначать Индинол (индол-3-карбинол) внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, поскольку прием этого препарата существенно снижает иммуносупрессивные функции ВПЧ и создает благоприятный фон для лечения папилломавирусной инфекции.

Доклад на тему «Ошибки в диагностике злокачественных новообразований кожи головы и шеи, красной каймы губ» прочитал В.И. ПИСЬМЕННЫЙ, к.м.н., зав. онкологическим отделением «Опухоли головы, шеи» Самарского областного клинического диагностического центра, доц. кафедры стоматологии института последипломного образования ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», член проблемной

комиссии по изучению опухолей головы и шеи Научного совета по злокачественным новообразованиям РАМН и МЗ и СР РФ.

На практических примерах В.И. Письменный разобрал типичные случаи диагностических ошибок, встречающихся в повседневной практике.

О методе фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении злокачественных новообразований кожи рассказал проф. М.Л. ГЕЛЬФОНД, д.м.н., хирург-онколог, специалист по лазерной онкодерматологии ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития. Марк Львович детально разъяснил принципы воздействия лазера на биологические объекты, подробно остановился на механизме проведения ФДТ. По его словам, понимание механизмов ФДТ сделает ее клиническое применение более эффективным, особенно в комбинации с другими методами лечения. ФДТ обладает следующими иммунологическими феноменами. Фотодинамическая терапия – это местное воздействие, при котором поврежденная, находящаяся в апоптозе, опухоль остается на месте, но при этом является источником местной вакцинации, вызывающей системный иммунный эффект. ФДТ разрушает строму опухоли. Опухолевые клетки и их фрагменты свободно контактируют с клетками-эффекторами иммунной системы. Результатом такого контакта является мощный противоопухолевый ответ иммунной системы. Далее докладчик остановился на используемых в ФДТ фотосенсибилизаторах (Фотодитазин, Фотогем, Фотосенс), назвав их основные преимущества и недостатки.

В целом ФДТ может использоваться при разных онкологических заболеваниях. Применительно к раковым заболеваниям кожи ФДТ эффективна при лечении базальноклеточного рака

кожи и диссеминированной меланомы кожи. Из всех осложнений, наблюдаемых при ФДТ, наиболее значимым являлась продолжительная кожная фототоксичность, причем самой низкой световой токсичностью обладает Фотодитазин.

В частности, докладчик рассмотрел преимущества Фотодитазина как препарата, отвечающего следующим требованиям, предъявляемым к фотосенсибилизатору: возможность использования препарата как для флуоресцентной диагностики, так и для фотодинамической терапии; высокая селективность к раковым клеткам; полное выведение из организма через 26–28 часов; высокая индуцированная люминесценция в очаге поражения, нетоксичность. Фотосенсибилизатор Фотодитазин может быть использован в практическом здравоохранении для лечения онкологических заболеваний различных нозологических форм, а также патологий неонкологического характера.

Секционное заседание завершил доклад И.А. КОРОЛЕВОЙ, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением Самарского областного клинического диагностического центра, на тему «Лекарственное лечение диссеминированной меланомы». Лекарственное лечение, по словам Ирины Альбертовны, применяется при диагностировании у пациента отдаленных метастазов меланомы. В клинической практике накоплен значительный опыт использования лекарственных средств, которые в зависимости от принадлежности к той или иной группе определяют метод системного воздействия при диссеминированной меланоме – химиотерапевтический и химиоиммунотерапевтический. На основании данных последних рандомизированных исследований докладчик провела сравнительный анализ различных препаратов. ☺

ФОТОДИТАЗИН® - ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ФОТОДИТАЗИН

- возможность использования «Фотодитазина®» как для флюоресцентной диагностики, так и для фотодинамической терапии
- высокая селективность к раковым клеткам
- низкое накопление ФС в нормальных тканях
- практическое отсутствие токсичности и быстрое выведение из организма
- высокая индуцированная люминесценция в очаге поражения
- высокий квантовый выход образования синглетного кислорода
- интенсивный максимум поглощения в области 660 ± 2 нм

Зарегистрировано и разрешено к широкому медицинскому применению 10 медицинских технологий с использованием препарата «Фотодитазин®»:

1. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО
2. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА И КЕРАТОЗОВ КОЖИ
3. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНЫХ, ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН И ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ
4. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА И ДЕРМАТОЗОВ КОЖИ
5. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВУЛЬГАРНЫХ УГРЕЙ
6. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
7. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНИТОВ И РИНОСИНОСУПАТИЙ
8. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ФОНОВЫХ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ
9. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ
10. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

123557, г. Москва, ул. М. Грузинская, д. 38
телефон: (499) 253-46-72
телефон/факс: (499) 253-61-81
e-mail: veta-grand@mail.ru

Подробную информацию о препарате «Фотодитазин®» вы можете также получить, посетив наш сайт в Интернете:
www.fotoditazin.ru



Врачи и пациенты «играют» в одной Лиге

В конце 2010 г. проведена очередная конференция Лиги пациентов по раку почки. От большинства медицинских форумов это мероприятие отличается своим форматом. Здесь каждый заинтересованный участник, будь то пациент или специалист, член общественной организации или сотрудник Министерства здравоохранения, может получить ответ на любой вопрос, связанный с раком почки. Для этого организаторы конференции – Лига пациентов по раку почки, Международная ассоциация по раку почки и Бюро по изучению рака почки, под эгидой Международного противоракового союза – включают в ее программу несколько типов семинаров и симпозиумов, предусматривающих открытое общение.

сказы пациентов об их борьбе с тяжелой болезнью, практические советы для больных, их родственников.

Тема работы с пациентами стала основной на III Всероссийском семинаре по раку почки для пациентов, который вели проф. И.В. ЧЕРНЫШЕВ и д-р А. CESAS. Как оказалось, пациенты – члены Лиги – весьма хорошо информированы в вопросах диагностики рака почки, возможностей его лечения, контрольного наблюдения, а также своих прав. Традиционно много вопросов от участников поступало специалистам, в том числе А.В. ГАЛАКТИОНОВОЙ («Психологические аспекты заболевания»), А.В. СНЕГОВОМУ («Правильное питание»), В.Л. БАЛЬ («Найти клиническое исследование по раку почки»).

Интересными оказались и научные симпозиумы для специалистов. Так, программа симпозиума «Редкие опухоли почки» (председатели: проф. Т.А. ШАРОЕВ и проф. Р. PADRIK) вызвала столько вопросов у участников, что дискуссию пришлось продлить на полтора часа. Впрочем, это не удивительно – докладчики рассказывали о заболеваниях, частота встречаемости которых составляет 1 случай на 1–36 тыс. человек. К примеру, синдром VHL: 1 на 30 тыс.; нефробластома у детей: 0,4–1 на 10 тыс.; нефробластома у взрослых: <1 на 100 тыс.; метастатическая эпителиоидная гемангиоэндотелиома почки – всего несколько случаев. Часто ли на онкологических форумах можно услышать сообщения о диагностике и лечении болезни фон Гиппеля-Линдау (доклад А.В. Снегового), уротелиальном раке (А.З. Винарова),

В этом году конференцию Лиги пациентов по раку почки докладом «Мир без рака почки. Сотрудничество международных организаций» открывала вице-президент Международной ассоциации по раку почки Carolyn KONOSKY (Чикаго, США). По данным Американского противоракового общества, раком почки ежегодно заболевают 206 тыс. человек во всем мире, в том числе 17 тыс. россиян, 50 тыс. американцев, 7 тыс. жителей Великобритании. Таким образом, проблема стоит остро во всех развитых государствах планеты, поэтому и в борьбе с этим видом рака объединяются все силы мирового сообщества. Важную роль здесь играют и общественные организации, ведущие просветительскую работу среди пациентов. С. Konosky представила собравшимся русское издание книги «У меня рак почки» (выпущено Лигой пациентов по раку почки). Популярное по форме издание содержит полную информацию о заболевании, рас-



Carolyn Konosky



Конференция Лиги пациентов по раку почки



Симпозиум «Редкие опухоли почки»,
председатели: проф. Т.А. Шароев и проф. P. Padrik

лечение российских больных по стандартам, принятым в развитых мировых державах, а также изменить ситуацию с лекарственным обеспечением в России. К сожалению, собственными силами одна Лига может помочь немногим (в этом году около 50 больных получили от этой организации реальную помощь) – такие проблемы можно решать лишь на государственном уровне. По этой причине в заключение конференции И.В. ТИМОФЕЕВ, член научного совета международной Ассоциации по раку почки, представил ее участникам для обсуждения новые рекомендации по раку почки. Рекомендации, разработанные российскими и зарубежными экспертами, вызвали серьезный интерес у специалистов, принимавших участие в конференции. Хочется надеяться, что у этого документа будет и практическое применение. ☺

Подготовила
Наталья ТОКАРЕВА

опухоли Вильмса (Т.А. Шароева), раке единственной почки (И.В. Чернышев) и др.?

На симпозиуме «Почечно-клеточный рак» (председатели: проф. P. Padrik, проф. Л.В. Демидов, д-р А. Cesas, д-р Н.В. Жуков, д-р И.В. Тимофеев) каждый из участников (а среди них были онкологи, урологи, врачи других специальностей) также мог поделиться личным опытом, обсудить практические и нерешенные вопросы.

В работе конференции приняли участие многие зарубежные специалисты, делившиеся с российскими коллегами своим опытом. О новых подходах в хирургическом и лекарственном лечении рассказали P. Padrik (директор отдела онкологии и гематологии клиники Университета Тарту, руководитель Эстонского общества по лекарственному лечению опухолей, национальный представитель ESMO в Эстонии) и А. Cesas (заведующий отделом химиотерапии клиники Университета Клайпеды, руководитель Литовского общества по лекарственному лечению опухолей, национальный представитель ESMO в Литве).

При обсуждении современных международных и россий-

ских рекомендаций по лечению метастатического рака почки горячую дискуссию вызвали различия в практической деятельности зарубежных и отечественных онкологов. Собственно, одна из главных целей создателей Лиги – обеспечить

Справка

Лига пациентов по раку почки – общественное движение, созданное в 2008 г. Основными целями организации являются поддержка больных раком почки, помощь в поиске лечебных учреждений, клинических исследований, проведение образовательных мероприятий для пациентов и специалистов, участие в разработке практических рекомендаций по диагностике и лечению рака почки в России, поддержка международного марафона «Мир без рака почки!».

По данным статистики, за 1998–2008 гг. по темпам прироста заболеваемости рак почки занял первое место среди всех злокачественных новообразований. Этот показатель составил 41,35%, при среднем приросте онкозаболеваемости 15,17%. Однако участники ежегодного мероприятия Лиги пациентов по раку почки уверены, что эту ситуацию можно взять под контроль. Современные достижения в диагностике, хирургическом и лекарственном лечении позволяют если и не избавиться от опухоли, то жить с ней, а новые препараты симптоматического лечения помогают делать жизнь качественной, избавляя больного от нежелательных проявлений заболевания. Эту уверенность укрепляет и мировая статистика: 65,5% больных почечно-клеточным раком полностью выздоравливает (SEER, 2007). Сегодня только в США более 200 тыс. бывших пациентов живут без опухоли. И одно из условий этого успеха, по мнению членов Лиги, – объединение усилий не только представителей медицинских наук, здравоохранения и фармакологических компаний, но и пациентов, их родственников, друзей, психологов, специалистов по социальной работе и различных общественных объединений.

План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на I квартал 2011 года

МЕДФОРУМ

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Охрана здоровья матери и ребенка	Акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, оказывающие помощь детям раннего возраста, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	26 января	Волгоград
2-й образовательный курс «Лазерная терапия, диагностика и ФДТ в оториноларингологии»	Оториноларингологи, физиотерапевты	3 февраля	МОНИКИ (Москва)
Социально значимые заболевания (Верткин А.Л.)	Семейные врачи, неврологи, эндокринологи, терапевты, врачи скорой помощи, кардиологи, врачи кабинета здоровья, провизоры	Конец февраля – начало марта	Самара
Эффективная фармакотерапия в эндокринологии	Эндокринологи, гинекологи, семейные врачи, терапевты	4 февраля	Санкт-Петербург
Актуальные вопросы дерматовенерологии Секции: «Диагностика в дерматологии»; «Дерматовенерология»; «Онкология в дерматологии»	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, онкологи, КДЛ	4 февраля	Саратов
В рамках дня главного специалиста научно-практическая конференция «Аллергические дерматозы в практике врача-дерматовенеролога»	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, семейные врачи, иммунологи	22 февраля	Самара
Актуальные вопросы взрослой и детской пульмонологии и аллергологии	Детские и взрослые пульмонологи, аллергологи, терапевты, семейные врачи, педиатры	Начало марта	Кемерово
Охрана здоровья матери и ребенка: Соматическая патология и беременность Педиатрия	Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	1 марта 2 марта	Самара
Кардионеврология	Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи	12 марта	Ленинградская область
Инфекции	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	16 марта	Екатеринбург
Педиатрия	Педиатры, терапевты, семейные врачи	Конец марта	Уфа
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	24 марта	Уфа

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru

Мощное кандидацидное действие против всех основных видов *Candida*, включая *non-albicans* штаммы¹⁻⁵



МИКАМИН®
микафунгин

Микамин® (микафунгин): Краткая информация о препарате

Форма выпуска: Лисофилizat для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг во флаконе из бесцветного стекла.

Показания к применению: 1) взрослые, в т.ч. пожилые и подростки > 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых препаратов; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более. 2) дети (в т.ч. новорожденные) и подростки < 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Способ применения и дозы: Режим дозирования представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Режим дозирования Микамина у взрослых, в т.ч. пожилых и подростков ≥ 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела < 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/день	3 мг/кг/день
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Таблица 2. Режим дозирования Микамина у детей и подростков < 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела < 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов: При легком и умеренном нарушении функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении Микамина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется. При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Побочное действие: Нежелательные реакции со стороны разных органов и систем (включая систему крови, иммунную систему, расстройства метаболизма и питания, психические расстройства, нервную систему, сердечно-сосудистую систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, печень и желчевыводящие пути, кожу и подкожную клетчатку, почки и мочевыводящие пути, общие расстройства и реакции в месте введения, показатели лабораторных исследований) приведены в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин. У детей частота некоторых нежелательных реакций была

выше, чем у взрослых. У детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействий с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием фермента CYP3A. Микафунгин нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими фармацевтическими продуктами, за исключением 0,9% раствора хлорида натрия и 5% раствора декстрозы. При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, как мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекции режима дозирования микафунгина не требуется. При использовании микафунгина АУС итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалась – на 22%, 21% и 18% – соответственно.

Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с Микамином, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при необходимости, снижения дозы указанных препаратов.

Беременность и лактация: Клинического опыта применения у беременных нет. Известно, проникает ли микафунгин в грудное молоко.

Подробная информация о препарате: Содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин, одобренной Росздравнадзором 10 ноября 2009 г.

Регистрационный номер: ЛСР-009005/09

Литература:

1. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Микамин (Mycamine). 2. Espinel-Ingroff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Kuse ER, et al. Lancet 2007; 369: 1519-1527. 5. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893

СТАНДАРТ

в диагностике и лечении опухолей,
экспрессирующих рецепторы к соматостатину

Октреотид, ^{111}In

Радионуклидная диагностика
нейроэндокринных опухолей

Визуализация первичной
опухоли и метастазов

Прогнозирование эффективности
и контроль терапии Октреотидом



Рег. номер: ЛСР-002248/07-170807

Октреотид-депо

Лечение нейроэндокринных опухолей

Лечение гормонорезистентного
рака предстательной железы

Лечение акромегалии



Рег. номер: ЛС-001945



Настоящая забота о Вашем будущем

ЗАО "Фарм-Синтез"

117312 Москва, ул.Вавилова, д.15

тел./факс: (495) 796-94-33

www.pharm-sintez.ru

Реклама