

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 1
март 2010

Энтеральное питание

Клодронат в онкологической практике

Глиобластома – новые горизонты
лекарственной терапии

Тема номера:
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Если пациент
в хронической фазе
хронического
миелолейкоза

РЕЗИСТЕНТЕН
к иматинибу или
НЕ ПЕРЕНОСИТ
иматиниб...

ПЕРЕВЕДИТЕ ПАЦИЕНТА
НА СПРАЙСЕЛ В ДОЗЕ 100 МГ
ОДИН РАЗ В СУТКИ



НЕУДАЧА
НА ИМАТИНИБЕ*

ЭФФЕКТИВНО
НАДЕЖНО
ПРОСТО

Спрайсел показан для лечения взрослых пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб
Спрайсел также показан для лечения взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом с положительной Филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии

(1) Спрайсел. Инструкция по медицинскому применению препарата. Росздравнадзор.

(*) в соответствии с рекомендациями ELN 2009

 Bristol-Myers Squibb

СПРАЙСЕЛ
Дазатиниб

Календарь мероприятий на 2010 год

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

17 МАРТА

Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний молочной железы

Руководитель: академик РАН и РАМН **М.И. Давыдов**, президент РАМН, главный онколог ГМУ УД Президента РФ, директор ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

31 МАРТА

Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины

Руководители: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; член-корреспондент РАМН **Г.З. Пискунов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

14 АПРЕЛЯ

Новые подходы к лечению психических заболеваний

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН

21 АПРЕЛЯ

Перинатальная патология у детей, связанная с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом во время беременности и родов

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ

28 АПРЕЛЯ

Современные аспекты диагностики и лечения аллергических заболеваний

Руководитель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава

19 МАЯ

Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза

Руководитель: профессор **С.А. Чорбинская**, главный специалист по семейной медицине и гериатрии ГМУ УД Президента РФ, заместитель директора по учебной работе, заведующая кафедрой семейной медицины УНМЦ УД Президента РФ

26 МАЯ

Сердечная недостаточность. Школа ВНОК

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ Росздрава; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

2 ИЮНЯ

Современные принципы диагностики, лечения и реабилитации женщин с доброкачественными опухолями внутренних половых органов

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

9 ИЮНЯ

Новое в диагностике, лечении и профилактике гепатитов

Руководитель: академик РАМН **Н.А. Мухин**, заместитель главного терапевта ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М. Сеченова

23 ИЮНЯ

Диагностика, лечение и профилактика гинекологических заболеваний

Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе ГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Миссия журнала. Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области онкологии и гематологии

В центре внимания данной рубрики издания - профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний. Поддержка федеральных программ по онкологии, создание благоприятных условий для уменьшения онкологической заболеваемости в России, анализ структуры и причин запущенности и смертности от онкологических и гематологических заболеваний, социально-экономические и медицинские проблемы, адекватная лекарственная, паллиативная, симптоматическая помощь.

В рамках этой рубрики будут опубликованы информационные материалы и интервью с депутатами Государственной Думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения, директорами НИИ, руководителями профессиональных и общественных ассоциаций, главными онкологами федеральных округов и т.д.

- Федеральные программы в области профилактики и лечения онкологических и гематологических заболеваний.
- Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области онкологии, гематологии и радиологии в регионах России.
- Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в сфере онкологии, гематологии и радиологии (по выбранной нозологии).
- Маркетинговый обзор применения лекарственных средств в области онкологии, гематологии и радиологии (по группам, производителям), статистика производства и потребления.
- Профилактика онкологических и гематологических заболеваний и качество жизни наблюдаемых пациентов.
- Медицинское страхование в данной сфере.

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Журнал включен в подписные каталоги: подписка на почте во всех субъектах РФ, через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 7 федеральных округов
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 78 субъектов РФ
- "Реестр врачей онкологов, гематологов и радиологов России"
- ЛПУ (онкологические и гематологические отделения)
- Онкологические клинические больницы
- Онкологические диспансеры
- Поликлинические онкологические отделения
- Гематологические центры
- Хосписы
- Гематологические отделения (взрослые и детские)
- Рентген-радиологические институты, отделения.
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры онкологии, гематологии и радиологии, курсы повышения квалификации врачей-онкологов)
- Научно-исследовательские онкологические институты и их филиалы

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

1. Современные диагностические алгоритмы основных онкологических патологий, целесообразность приоритетных и последовательных направлений: ультразвукового метода, МТР, КТ;
2. Экспериментальные модели канцерогенеза.
3. Стандарты лекарственной терапии при основных онкологических патологиях и при редких опухолях:
 - злокачественные новообразования органов пищеварения (пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, тонкого и толстого кишечника);
 - злокачественные заболевания органов дыхания и грудной клетки (гортани, бронхов и легких);
 - злокачественные заболевания молочной железы;
 - злокачественные заболевания мезотелиальных, мягких тканей, костей и суставных хрящей конечностей;
 - злокачественные заболевания женских половых органов (матки, шейки матки, яичников);
 - злокачественные заболевания мужских половых органов (полового члена, предстательной железы, яичка);
 - злокачественные заболевания органов мочевых путей (почек, мочеточника, мочевого пузыря);
 - злокачественные заболевания лимфоидной, кровеносной и родственной им тканей (болезнь Ходжкина, диффузная неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, болезнь Сезари, множественная миелома, лимфоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз);
 - коррекция гематологических и соматических нарушений после цитостатической терапии.
4. Актуальные вопросы современной онкохирургии (диагностика, фармакотерапия, хирургия, лучевое лечение, современные факторы прогноза, профилактика).
5. Перспективы хирургических технологий в онкологии.
6. Детская онкология и гематология.
7. Современная гематология – фармакологический аспект.
8. Паллиативная и симптоматическая терапия в онкологической практике.



Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Маркова,**
В. Павлова
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**

корректор **Г. Альперина**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

Редакционный совет

Научный редактор номера
д.м.н., профессор А.М. Гарин

М.А. Волкова (Москва)

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

С.В. Козлов (Самара)

М.Р. Личиницер (Москва)

В.И. Невожай (Владивосток)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов-на-Дону)

С.А. Тюляндин (Москва)

Р.Ш. Хасанов (Казань)

В.Б. Шаманский (Екатеринбург)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3, оф. 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 1 март 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: рак молочной железы

Е.В. Артамонова

Таксотер в адъювантной и неoadъювантной терапии рака молочной железы:
итоги клинических исследований **6**

энтеральное питание

А.Е. Шестопалов

Энтеральное питание – основа лечебных мероприятий
при различных заболеваниях **16**

стандарты лечения

Н.Н. Семенов

Клодронат в онкологической практике **20**

форум (конференции, выставки, семинары)

Глиобластома: новые горизонты лекарственной терапии **24**

Работа медперсонала и опасна, и трудна
Врачи обсудили проблему профзаболеваний **30**

опыт регионов

«Главное – выявить рак на ранних стадиях»

Интервью с главным онкологом министерства здравоохранения

Нижегородской области, к.м.н. Александром Борисовичем Петровым **36**

Метод обнаружения рака поджелудочной железы при помощи анализа слюны

Рак поджелудочной железы – наиболее распространенный вид онкозаболеваний. Эту форму рака называют «тихим убийцей», поскольку болезнь проявляется симптомами только в развитой стадии, тем самым затрудняя лечение. Полное восстановление от болезни – очень редкий случай; менее 5% больных живут в среднем 5 лет после поставленного диагноза.

Американские врачи Калифорнийского университета предложили инновационный метод обнаружения рака поджелудочной железы при помощи анализа слюны. Ученые нашли связь между ранними стадиями развития рака и молекулярными биомаркерами в слюне.

Анализируя изменение работы генов, исследователи идентифицировали че-

тыре биомаркера РНК под названием KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1, которые с 90-95-процентной точностью указывают на вероятность активности раковых клеток в поджелудочной железе. Такой простой и быстрый способ диагностики на наличие биомаркеров болезни позволит спасти тысячи жизни ежегодно и усовершенствовать методы раннего лечения рака поджелудочной железы, уверены медики. Однако из-за скромного количества участников исследования – 90 человек – специалисты признают, что возможности выявлять болезнь с помощью анализа слюны требуют дальнейшего подробного изучения.

Источник: *ami-tass.ru*

Онкологические больные не имеют доступа к обезболивающим препаратам

Опрос, проведенный израильскими учеными, показал, что антинаркотические законы восточноевропейских стран оставляют онкологических больных без доступа к обезболивающим препаратам.

По просьбе исследователей из Медицинского центра Шаарей Цедек в Иерусалиме врачи, медсестры и социальные работники из 40 европейских стран и Израиля, обеспечивающие обезболиванием онкологических больных, охарактеризовали доступ таких пациентов к опиоидам в своих странах.

Оказалось, что десятки тысяч больных из восточноевропейских стран бывшего соцлагеря практически не в состоянии получить наркотические анальгетики из-за чрезмерной строгости антинаркотических законов этих стран. Так, на Украине разрешено выдавать за один раз лишь дневную дозу обезболивающего, а в Грузии для приобретения этих препаратов необходима печать полицейского управления на соответствующих документах.

При этом два наркотических анальгетика – морфин и кодеин – включены Всемирной организацией здравоохранения в перечень основных лекарственных средств, доступ к которым должен быть обеспечен во всем мире.

Источник: *medportal.ru*

Аспирин против рака молочной железы

Американские ученые выяснили, что регулярный прием аспирина улучшает показатели выживаемости у больных, страдающих раком молочной железы. Исследователи под руководством Мишель Холмс из Медицинской школы Гарвардского университета изучили данные 4164 пациенток с различными стадиями рака груди, у которых заболевание было обнаружено в период с 1976 по 2002 год. Затем ученые сравнили информацию о состоянии здоровья больных на 2006 год с частотой приема ацетилсалициловой кислоты (аспирина), которая оценивалась по количеству приемов в неделю.

По данным исследования, 341 женщина скончалась от рака груди к июню 2006 года. Ученые обнаружили четкую зависимость между частотой приема аспирина и риском смерти от онкологического заболевания. В частности, вероятность умереть от рака молочной железы в группе пациенток, принимавших ацетилсалициловую кислоту один раз в неделю, в 1,07 раза превышала аналогичный показатель для женщин, не получавших лекарство. Для пациенток, принимавших аспирин 2-5 и 6-7 раз в неделю, значение этого показателя составило 0,29 и 0,36 соответственно, что свидетельствует о значительном снижении риска смерти.

Кроме того, аналогичные данные исследователи получили при оценке частоты рецидивов заболевания. Вероятность рецидива в трех указанных группах больных составила 0,91, 0,40 и 0,57 соответственно. Ученые отметили, что выявленные соотношения не зависели от стадии онкологического заболевания, индекса массы тела пациенток, наступления у них менопаузы или состояния эстрогеновых рецепторов.

Источник: *medportal.ru*

Найдены генетические факторы риска лейкоза

Ученые выявили 4 новых генетических варианта, повышающих риск заболеть одной из основных форм лейкоза, подтвердив, что факторы риска смертельной болезни крови могут наследоваться.

Вместе с новыми теперь исследователям известно 10 генетических вариантов, при наличии которых повышается риск хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), сообщили специалисты из Европейского института по исследованию рака, проводившие исследование.

Все 4 новых генетических фактора широко распространены у жителей Европы, и каждый из них увеличивает риск заболевания.

Риск ХЛЛ наследуется и обусловлен не одним геном, а сочетанием целого ряда генетических изменений, – отмечает руководитель исследования Richard Houlston. Каждый человек может быть носителем от одного до всех этих фак-

торов, и чем больше факторов обнаруживается у данного человека, тем выше для него риск заболеть ХЛЛ.

Для идентификации факторов риска ученые использовали генетический анализ – ту же методику, которая помогла выявить факторы риска рака молочной железы, предстательной железы, яичек, головного мозга, толстой кишки и детского лейкоза.

В поисках различий ДНК исследователи изучили гены 2503 больных ХЛЛ, сравнив их с генами 5789 здоровых людей. Ранее Houlston с коллегами выявили 6 генетических факторов, которые повышали предрасположенность к ХЛЛ.

Новое исследование, помимо выявления еще 4 факторов, также показало, что у 87% больных ХЛЛ присутствует хотя бы один из генетических факторов риска.

Источник: *solvay-pharma.ru*

Употребление газированных напитков может привести к раку поджелудочной железы

Люди, регулярно употребляющие сладкие газированные напитки, подвержены повышенному риску заболевания раком поджелудочной железы. Такой вывод содержится в исследовании, которое проводили сотрудники Миннесотского университета, в течение 14 лет наблюдая за более чем 60 000 добровольцев в Сингапуре.

По словам руководителя исследовательской программы Марка Перейра, высокий уровень сахара в напитках может увеличить уровень выработки инсулина в организме, а он, в свою очередь, отвечает за рост раковых клеток в области поджелудочной железы.

За период проведения исследования было выявлено 140 случаев возникновения рака поджелудочной железы. У тех из них, кто употреблял в неделю или более баночки сладких газированных напитков емкостью 0,3 л, риск возникновения заболевания увеличился на 87%.

Перейра полагает, результаты исследования можно применить и ко многим западным странам.

Ежегодно в мире регистрируется около 230 000 случаев заболевания раком поджелудочной железы.

Источник: *ami-tass.ru*

Некурящие рискуют заболеть раком

К такому выводу пришла группа американских ученых под руководством Хьюго Дестайллатса из Национальной Лаборатории имени Лоуренса в Беркли, штат Калифорния.

Основной алкалоид табака никотин накапливается на различных поверхностях в помещениях, которые используются для курения, или в автомобилях курильщиков. В ходе исследования ученые выяснили, что остаточные количества никотина вступают в реакцию с парами азотистой кислоты, содержащимися в загрязненном воздухе. Продуктами этой реакции являются вещества, обладающие канцерогенными свойствами (нитрозамины).

Исследователи провели эксперимент, в ходе которого целлюлоза с молекулами никотина, имитирующая прокуренную поверхность, в течение трех часов обрабатывалась воздухом с парами азотистой кислоты. После этого ученые измерили уровень содержания нитрозаминов в исследуемой поверхности и выяснили, что он более чем десятикратно превысил начальный уровень.

Исследователи отметили, что наибольшую опасность загрязненные нитрозаминами поверхности, например ковры или обивка мебели, представляют для маленьких детей, так как они чаще контактируют непосредственно с источником загрязнения. Взрослые подвергаются воздействию канцерогенов в основном при вдыхании частичек пыли с указанных поверхностей.

Источник: *medlinks.ru*

Витамин D помогает снизить на 40% риск рака толстой кишки

Выводы онкологов основаны на шестилетнем обследовании рациона питания, образа жизни и образцов крови свыше 520 000 человек из 10 стран Западной Европы. За период наблюдений было выявлено свыше тысячи случаев колоректального рака. Люди, имевшие самые высокие концентрации витамина D в организме, испытывали существенное сокращение риска рака – до 40%.

Врачи предполагают, что поддержание уровня витамина в соответствии с показателями 50 нмоль/л или выше позволит эффективно и без побочного действия предотвратить развитие рака толстой кишки. Уровни вещества выше 75 нмоль/л тем не менее не проявили дополнительного защитного эффекта по сравнению со средними уровнями. Хотя результаты подтверждают положительную роль витамина D в борьбе с раком толстой кишки, авторы обзора «British Medical Journal» предупреждают, что очень мало известно о влиянии вещества на другие виды онкозаболеваний. Кроме того, до сих пор неясно, как лучше получать витамин D для проявления его эффективного действия на клетки: с пищевыми продуктами, ультрафиолетом или в виде витаминных добавок. Также дополнительными средствами профилактики рака толстой кишки должны являться увеличение физической активности, прекращение курения, уменьшение брюшного жира, ограничение потребления алкоголя и красного и обработанного мяса, добавляют английские медики.

Источник: *ami-tass.ru*

Ранние сексуальные контакты связаны с двукратным риском рака шейки матки

Одной из основных причин высокой распространенности рака шейки матки среди женщин из малообеспеченных слоев населения может являться раннее начало половой жизни, выяснили врачи из Международного агентства по исследованию рака.

Хотя было зафиксировано, что бедные женщины страдают от данной формы рака в 2 раза чаще более обеспеченных, уровень инфицирования вирусом папилломы, ответственный за большинство случаев женских гинекологических онкозаболеваний, остается одинаковым, независимо от социально-экономического положения.

Подсчитано, что женщины из бедных слоев населения становятся сексуально активными примерно на четыре года раньше. Медики отметили, что риск развития рака шейки матки из-за вирусов папилломы не ограничивается возрастом: ве-

роятность последующего развития заболевания выше не только если женщины начинают половую жизнь в подростковом возрасте, но также выше у женщин, которые имели первый сексуальный опыт в 20, а не в 25 лет. Хотя женщины могут быть инфицированы вирусом папилломы в любом возрасте, инфекция в юности особенно опасна, так как у вирусов больше времени для проявления своих вредных свойств, которые, в конечном счете, приводят к активности раковых клеток в матке. Гинекологи предлагают проводить заблаговременную вакцинацию против папилломавируса человека среди школьниц, проживающих в социально неблагополучных районах. Также врачи добавляют, что женщины должны немедленно пройти гинекологическое обследование при первых симптомах кровотечений, болезненных ощущений во время секса и после наступления менопаузы.

Источник: *ami-tass.ru*

Таксотер в адъювантной и неоадъювантной терапии рака молочной железы: итоги клинических исследований

Е.В. АРТАМОНОВА

д.м.н.,

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. Число заболевших увеличилось с 31,9 тыс. (1991 г.) до 45,8 тыс. (2002 г.), 5-летняя выживаемость в Москве и Санкт-Петербурге составляет 59,6-59,3%, а среди вновь выявленных больных около 35% имеют III-IV стадию.

К моменту установления диагноза заболевание, как правило, уже носит системный характер за счет ранней гематогенной диссеминации и наличия микрометастазов. В большинстве случаев даже раннего РМЖ проведение одного оперативного лечения является недостаточным и требует дополнительной системной лекарственной (химио- и/или гормоно-) терапии, которая может быть предоперационной (неоадъювантной или индукционной) и адъювантной.

Предоперационная химиотерапия проводится как при первично-операбельном РМЖ (неоадъювантная ХТ), так и при местнораспространенном РМЖ (индукционная ХТ). Предоперационная ХТ более эффективна при: высокой степени злокачественности; отрицательных рецепторах стероидных гормонов; высокой пролиферативной активности опухоли (1). Основной задачей неоадъювантной ХТ первично-операбельного РМЖ является увеличение частоты выполнения органосохранных операций. К дополнительным

задачам относится воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению (степень лечебного патоморфоза). Неоадъювантная ХТ операбельного РМЖ сопоставима по эффективности с адъювантной: показатели общей и безрецидивной выживаемости одинаковы, однако при достижении полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR или 4 степень лечебного патоморфоза) выживаемость достоверно увеличивается (2, 3). Не показано проведение неоадъювантной ХТ, если не планируется изменение характера локального лечения (сохранная операция), или если необходимость проведения системной ХТ сомнительна (малые размеры опухоли, NO, наличие сопутствующей патологии в пожилом возрасте, высокий уровень рецепторов стероидных гормонов в опухоли). В целом стандартом лечения больных операбельным РМЖ на сегодняшний день остается адъювантная системная (химио- и/или гормоно-) терапия (4).

Основной задачей индукционной ХТ местнораспространенного (условно-операбельного – IIIa стадия и неоперабельного – IIIb, IIIc стадия) РМЖ является уменьшение объема поражения и выполнение радикального оперативного вмешательства, а основной целью – излечение, которое, в отличие от диссеминированного РМЖ, считается возможным. Общая тактика проведения индукционной ХТ соответствует таковой при неоадъювантной ХТ, при отсутствии эффекта от

первой линии лечения переходят на вторую.

Таксотер (доцетаксел) был одобрен для применения при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) в 1996 г., а первое большое клиническое исследование по этому показанию началось в 1993 г. С этого момента около 59 000 пациенток было включено в 77 исследований III фазы, изучающих Таксотер при РМЖ. В результате полученных фундаментальных данных препарат прочно занял место в ряду основных высокоактивных лекарственных агентов, используемых для терапии данного заболевания, и более 1 500 000 больных РМЖ за это время получили Таксотер в рутинной практике. В представленном обзоре рассмотрен ряд важных клинических исследований по применению Таксотера в неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. Периодический анализ и переосмысление полученных данных имеют большое значение для ежедневной деятельности онкологов, а также задают стандарты лечения РМЖ в будущем. Необходимо заметить, что все приведенные далее результаты получены при изучении оригинального препарата и не могут быть напрямую экстраполированы на его дженерики или другие таксаны. Именно поэтому в статье используется оригинальное название лекарства – Таксотер®.

ТАКСОТЕР В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

Эффективность Таксотера в неоадъювантной терапии РМЖ изуче-

на в целом ряде исследований. В одно из первых – **Абердинское** – включены 162 больных с впервые установленным диагнозом, опухолями T2 более 3 см или местнораспространенной формой заболевания (T3, T4, TхN2) без отдаленных метастазов. На первом этапе всем проведено 4 цикла стандартной антрациклинсодержащей ХТ (использована схема CVAP: циклофосфан, винкристин, доксорубин, преднизолон). На втором этапе 55 пациенток, не ответивших на начальную терапию, получили 4 курса Таксотера (рисунок 1). Пациентки, ответившие на терапию (n = 104), были рандомизированы на две группы: в первой продолжали химиотерапию по схеме CVAP (еще 4 курса), вторую переводили на Таксотер (4 курса по 100 мг/м² 1 раз в 3 нед.), после чего всем больным выполнялась радикальная операция. Основной целью исследования было сравнение эффективности Таксотера с антрациклинсодержащим режимом.

В группе пациенток, ответивших на начальную химиотерапию по схеме CVAP, **общая эффективность лечения, а также частота полных морфологически подтвержденных ответов (pCR) была достоверно выше у больных, переведенных на Таксотер, по сравнению с продолжением терапии CVAP.** Кроме того, Таксотер ассоциировался с **достоверным улучшением не только безрецидивной, но и общей выживаемости и увеличением частоты выполнения органосохранных операций** (таблица 1).

В группе пациенток, не ответивших на антрациклинсодержащую ХТ, перевод на Таксотер позволил добиться 55% полных и частичных регрессий и 2% полных патоморфологически подтвержденных ответов (5). Кроме того, частота нейтропении 3-4 степени была достоверно ниже у больных, получавших лечение с включением Таксотера (4 курса CVAP→4 Таксотера) по сравнению с 8 курсами CVAP (60% и 69% соответственно, p = 0,006).

Оптимальная стратегия периоперационного применения Таксотера

при первично-операбельном РМЖ (T1с-3N0-1M0) была оценена в исследовании **NSABP В-27**, включавшем 2411 пациенток, которые были рандомизированы на 3 группы (рисунок 2). На первом этапе все больные получили 4 курса химиотерапии по схеме АС. Затем первая группа оперировалась без последующего адьювантного лечения; вторая группа получала еще 4 курса неoadьювантной терапии Таксотером по 100 мг/м² 1 раз в 3 нед. и затем оперировалась; третья группа подвергалась оперативному лечению после 4 курсов АС, но получала 4 курса Таксотера

адьювантно. Всем больным с гормоночувствительными опухолями с первого дня назначали тамоксифен по 20 мг в день, после органо-

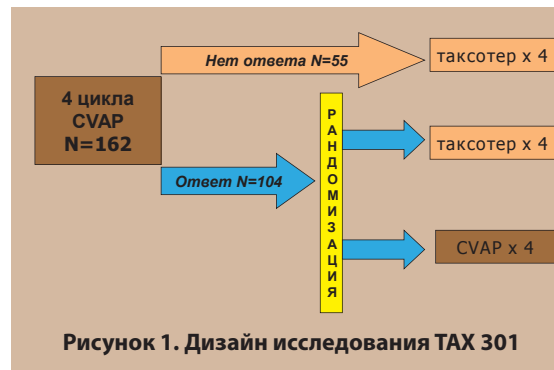
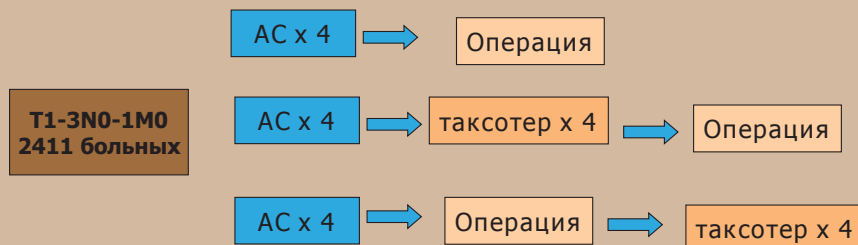


Рисунок 1. Дизайн исследования TAX 301

	Ответившие на ХТ по схеме CVAP		p	Нет ответа на CVAP
	продолжение CVAP n = 50	перевод на Таксотер n = 47		Таксотер n = 48
Общий ответ, %	66	94	0,001	55
pCR, %	16	34	0,04	2
3-летняя БРВ, %	77	90	0,03	-
3-летняя ОВ, %	84	97	0,05	-
Органосохранные операции, %	48	67	< 0,01	-

Предоперационная ХТ первично-операбельного РМЖ – NSABP В-27



АС – Доксорубин 60 мг/м² + Циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед
Т – Таксотер 100 мг/м² каждые 3 нед

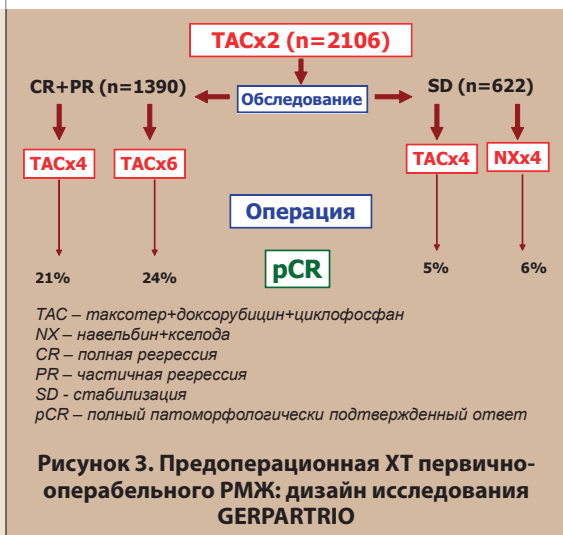
Рисунок 2. Дизайн исследования NSABP В-27

Параметр	Группа I АС→операция	Группа II АС→Т→операция	Группа III АС→операция→Т
pCR ¹ %	12,9	26,1 (P < 0,0001)	14,4
5-летняя DFS ² %	67,7	71,1	70,0
HR ³ DFS, p	-	0,90 (P = 0,22)	0,90 (P = 0,24)
5-летняя RFS ⁴ %	69,6	74,0	-
HR RFS, p	-	0,85 (P = 0,08)	0,91 (P = 0,30)

¹pCR – Патоморфологически подтвержденные полные регрессии
²DFS (disease-free survival) включает местные рецидивы, отдаленные метастазы, контроллateralный РМЖ, другой рак, смерть по любой причине
³HR – соотношение риска
⁴RFS (relapse-free survival) включает местные рецидивы и отдаленные метастазы

Таблица 3. Результаты исследования GEPAR-duo

Показатель, %	Группа		p
	4AC→4T	4AT dose-dense	
Клинический общий ответ	85	75,2	< 0,001
Рентгенологический общий ответ	78,6	68,6	< 0,001
Морфологический полный ответ	14,3	7	< 0,001
Органосохраняющие операции	75,1	65,8	< 0,005



сохраняющих операций проводили лучевую терапию. Основной целью была оценка общей и безрецидивной выживаемости.

Показано, что **включение Таксотера в режим неоадъювантной химиотерапии приводит к достоверному увеличению в два раза частоты полных патоморфологически подтвержденных регрессий** (таблица 2), к увеличению клинически зарегистрированных полных эффектов с 40 до 64% ($p < 0,001$) и к уменьшению частоты выявления метастазов в регионарных лимфоузлах с 58,2 до 50,8% ($p < 0,001$) по сравнению со схемой АС (6).

Анализ отдаленных результатов лечения (таблица 2) показал тенденцию к улучшению показателей DFS и RFS у больных, получавших Таксотер пред- или послеоперационно в сравнении со схемой АС, однако различия были недостоверными. При выделении подгруппы с частичной регрессией после 4 курсов АС оказалось, что дополнительное проведение 4 курсов лечения Таксотером приводило

к достоверному улучшению БРВ. Существенных различий в профиле безопасности отмечено не было, за исключением проявлений нейротоксичности, а также фебрильной нейтропении, которая чаще ассоциировалась с Таксотером (21,2%) по сравнению с АС (7,3%).

В **англо-кельтском** рандомизированном исследовании III фазы сравнили эффективность 6 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме АТ (доксорубин 50 мг/м² + Таксотер 75 мг/м² каждые 3 нед., $n = 183$) и по схеме АС (доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед., $n = 180$) у больных с местнораспространенным или отечно-инфильтративным РМЖ. Отмечена тенденция к улучшению результатов лечения при использовании Таксотер-содержащего режима в сравнении с АС: общая клиническая эффективность составила 71% и 61% ($p = 0,06$), патоморфологически подтвержденный полный ответ – 20% и 17% ($p = 0,42$), 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – 58% и 53% ($p = 0,28$), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 71% и 67% ($p = 0,74$). Анализ безопасности показал, что фебрильная нейтропения чаще регистрировалась группе АТ (24% против 12%, $p = 0,02$), тошнота и рвота – в группе АС (7).

Вопрос об оптимальном числе курсов предоперационной химиотерапии решался в исследовании **Reitsamer и соавт.** (2005). Показано, что при проведении 6 циклов лечения по схеме ЕТ (эпирубицин 75 мг/м² + Таксотер 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.) полный патоморфологический ответ регистрировался в 3 раза чаще, чем после 3 аналогичных курсов (36% и 10%, $p = 0,045$) (8). Такие же данные получены в исследовании **ABCSG-14** (9), срав-

нивавшем 6 и 3 цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме ЕТ (включено 292 пациентки с I-III стадиями заболевания). Показано, что полные морфологически подтвержденные эффекты в группе 6ЕТ регистрировались достоверно чаще, чем в группе 3ЕТ: 18,6% против 7,7%, $p = 0,0045$ (как мы уже говорили ранее, pCR коррелирует с достоверным улучшением выживаемости, именно поэтому данный показатель считается одним из наиболее важных в исследованиях по неоадъювантной терапии).

Вопрос о целесообразности применения Таксотера в режиме «плотных доз» изучен в немецком исследовании **GEPAR-duo**. Включено 913 больных операбельным РМЖ, рандомизированных на две группы: первая группа получила 4 курса химиотерапии по схеме АТ (доксорубин + Таксотер) каждые 2 недели с поддержкой колониестимулирующими факторами, вторая группа получала последовательно 4 курса стандартной трехнедельной терапии по схеме АС (доксорубин + циклофосфамид) и далее 4 курса Таксотера. Результаты исследования показали, что полные патоморфологические регрессии в 2 раза чаще наблюдались в группе последовательного применения Таксотера со стандартными интервалами (14% pCR при 4AC→4T) в сравнении с комбинированным применением в режиме большей плотности (7% pCR при 4AT dose-dense) (таблица 3). Причиной выявленных различий может быть не только последовательное использование препаратов, но и значительно большее число циклов и большая длительность терапии в группе 4AC→4T.

Важно, что полные морфологически подтвержденные ответы достоверно чаще регистрировались у больных с 3 степенью злокачественности по сравнению с 1-2 степенью (21,4% против 5,5%) и с отрицательными рецепторами эстрогенов по сравнению с положительными (22,8% против 6,2%) (10).

Несмотря на высокую эффективность неоадъювантной химиоте-

рапии с включением Таксотера, у определенной части пациенток не удается быстро добиться клинического ответа. Вопрос о целесообразности перевода на другую схему лечения при недостаточной эффективности режима ТАС (Таксотер + доксорубин + циклофосфамид) решался в исследовании **GERPARTRIO** (рисунок 3). Включено 2106 больных первично-операбельным РМЖ, которые на первом этапе получили 2 курса ХТ по схеме ТАС с последующей клинической оценкой эффекта. Больные с полными и частичными регрессиями (n=1390) продолжали лечение в прежнем режиме и рандомизировались на 2 группы по количеству циклов ХТ: еще 4 цикла ТАС (суммарно 6) и еще 6 циклов ТАС (суммарно 8). Пациентки со стабилизацией процесса (n = 622) также рандомизировались на 2 группы: первая продолжала лечение в прежнем режиме (еще 4 курса ТАС), вторая переводилась на химиотерапию по схеме навельбин + кселода (еще 4 курса NX). По окончании плана лечения всех больных оперировали и оценивали частоту pCR.

Оказалось, что у больных с полными и частичными регрессиями увеличение числа курсов предоперационной ХТ с 6 до 8 приводит к незначительному возрастанию частоты полных патоморфологических эффектов с 21 до 24%, $p > 0,05$ (рисунок 3). **В случае недостаточного эффекта от первого режима неоадьювантной ХТ (стабилизация после 2-х циклов ТАС) перевод на другие схемы не улучшает результаты лечения:** у пациенток со стабилизацией частота pCR при продолжении ХТ по схеме ТАС составила 5%, при переводе на комбинацию NX (навельбин + кселода) – 6% (рисунок 3) (11).

Последовательное использование 3 циклов FEC100 (5-фторурацил 500 мг/м² + эпирубицин 100 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.) – 3 циклов Таксотера по 100 мг/м² является стандартом адьювантной ХТ во Франции после опубликования результатов исследования PACS 01. В 2009 г. были

доложены результаты применения этого режима в качестве неоадьювантного у 101 пациентки с II-III стадиями РМЖ (12). Основной целью лечения было выполнение органосохраняющих операций. После проведения 3 циклов ХТ по схеме FEC100 общий объективный ответ составил только 15%, а после еще 3 курсов Таксотера увеличился до 62,5%! Органосохраняющие операции удалось выполнить 76 пациенткам (75,2%), полные патоморфологические ответы установлены в 14,8% случаев, 5-летняя выживаемость без возврата заболевания (RFS) составила 88,5%, 5-летняя ОВ – 92,7%. Использованный последовательный режим характеризовался хорошей переносимостью и управляемой токсичностью.

Определенным итогом исследований неоадьювантной ХТ стал представленный von Minckwitz и соавт. (13) метаанализ, объединивший результаты предоперационного лечения 6402 больных, включенных в 7 исследований (GeparDo, GeparDuo, GeparTrio, GeparQuattro, AG01, TECHN0, Prepare). Лечебные режимы содержали антрациклины (доксорубин или эпирубицин) и таксаны (Таксотер или паклитаксел) +/- трастузумаб. Общая частота полных патоморфологических эффектов (pCR) составила 19,3%. Вариант использования таксанов (последовательно или конкурентно) не влиял на частоту pCR (16,5% и 17,5%, $p = 0,329$), которые чаще регистрировались при использовании стандартных режимов по сравнению с дозоинтенсивными ($p < 0,001$). Кроме того, были выделены факторы, способные предсказать высокую вероятность достижения полной патоморфологической регрессии: молодой возраст, небольшие размеры опухоли, отсутствие метастазов в лимфоузлах, отрицательные гормональные рецепторы, HER2-позитивный статус, 3 степень злокачественности.

ТАКСОТЕР В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

Метастазы являются основной причиной смерти больных РМЖ,

а применение адьювантного системного лечения (химио- и/или гормонотерапии) после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск рецидива и смерти от прогрессирования. Метаанализ EBCTCG подтвердил эффективность различных режимов адьювантной ХТ в отношении уменьшения риска рецидива и смерти больных РМЖ: доказано снижение 10-летнего риска смерти при использовании режима CMF по сравнению с контролем на 4,3% ($p < 0,00001$); антрациклинов по сравнению с CMF – на 4,3% ($p < 0,00003$) и таксанов по сравнению с антрациклинами – на 5,1% ($p < 0,00001$) (14, 15).

В настоящее время в пятьдесят рандомизированных исследований III фазы по оценке роли Таксотера в адьювантной терапии РМЖ включено 54 572 пациентки, по большинству из них доступны данные, касающиеся отдаленных результатов (4 крупные программы в настоящее время продолжают). Проводилось сравнение эффективности Таксотера с антрациклинами, изучались оптимальные режимы применения препарата (с антрациклинами – одновременно или последовательно, в безантрациклиновых комбинациях, в сочетании с трастузумабом при гиперэкспрессии HER2 и т.д.).

В большом клиническом исследовании III фазы **BCIRG 001** (16, 17) сравнили эффективность 6 курсов адьювантной ХТ по схеме ТАС (Таксотер 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.) и по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед.) у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы. Включались пациентки после радикальной операции (n = 1491) со стадиями T1-3, N1, M0; проводилась стратификация по количеству пораженных лимфоузлов (1-3 против 4+) и центру.

Пятилетняя БРВ равнялась 75% для ТАС и 68% для FAC ($p = 0,001$), общая 5-летняя выживаемость составила в группе ТАС 87% и в группе



Таблица 4. Результаты исследования BCIRG 001

Показатель	6 TAC N = 745	6 FAC N = 746	p
5-летняя БРВ,* %	75	68	
HR*** БРВ (95% ДИ****)	0,72 (0,59-0,88)		0,001
5-летняя ОВ** %	87	81	
HR ОВ** (95% ДИ)	0,70 (0,53-0,91)		0,008

*БРВ – безрецидивная выживаемость.
**ОВ – общая выживаемость
***HR – соотношение рисков
****ДИ – доверительный интервал

Таблица 5. Результаты исследования GEICAM 9805

Показатель	6 TAC N = 539	6 FAC N = 520	p
5-летняя БРВ, %	91	86	
5-летняя ОВ, %	97	95	
HR БРВ (95% ДИ)	0,66 (0,48-0,94), p 0,0202		
HR ОВ (95% ДИ)	0,72 (0,41-1,30), p 0,267		

Таблица 6. Результаты исследования USON 9735

Показатель	4 TC N = 506	4 AC N = 510	p
7-летняя БРВ, %	81	75	
HR БРВ (95% ДИ)	0,74 (0,56-0,98)		0,033
7-летняя ОВ, %	87	82	
HR ОВ (95% ДИ)	0,69 (0,50-0,97)		0,032

FAC 81%, при этом Таксотер снижал риск развития рецидива на 28%, риск смерти – на 30% (таблица 4). Выигрыш от Таксотера не зависел от рецепторного статуса и регистрировался и в рецептороположительной, и в рецептороотрицательной группе. Таким образом, **включение Таксотера в режим адъювантной ХТ достоверно улучшало как безрецидивную, так и, что особенно важно, общую выживаемость больных РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы.**

Необходимо отметить, что режим TAC по сравнению с FAC ассоциировался с достоверно более высокой частотой токсичности 3–4 степени, включая анемию (4,3% против 1,6%), нейтропению (65,5% против 49,3%), фебрильную нейтропению (28,8% против 4,4%), нейтропенические инфекции (20,4% против 10,8%), астению (11,2% против 5,6%), сто-

матит (7,1% против 2,0%). Тошнота и рвота 3–4 степени достоверно чаще регистрировались в группе FAC (9,5% и 7,3%) по сравнению с TAC (5,1% и 4,3%), $p < 0,03$. В исследовании GEICAM 9805 было показано, что профилактическое назначение колониестимулирующих факторов (GCSF) с первого цикла химиотерапии по схеме TAC приводит к достоверному снижению частоты фебрильных нейтропений с 27,2 до 7,5% ($p = 0,0001$) (18).

Следующей важной проблемой является выбор оптимального режима адъювантного лечения у больных без метастазов в регионарные лимфоузлы. Этот вопрос изучался в том же исследовании **GEICAM 9805** (18, 19), включавшем 1059 пациенток с T1–3N0M0 стадией заболевания и наличием хотя бы одного из следующих неблагоприятных факторов прогноза: 2 или 3 степень злокачественности, опухоль > 2 см, возраст моложе 35 лет, отрицательные гормональные рецепторы. После выполнения радикальной операции больные рандомизировались на 2 группы: первая получала 6 курсов адъювантной ХТ по схеме TAC, вторая – 6 курсов FAC (со стратификацией по менопаузальному статусу и центру). Набор в исследование начался в 1999 г., с 2000 г. пациентки, рандомизированные в группу TAC, профилактически получали GCSF. Безрецидивная выживаемость была достоверно выше в группе TAC по сравнению с FAC: 5-летняя БРВ составила 91% и 86%, при этом риск развития рецидива снижался на 34% (таблица 5). Таким образом, **включение Таксотера в режим адъювантной ХТ у больных без метастазов в регионарные лимфоузлы (но с наличием неблагоприятных факторов прогноза) привело к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости.**

Еще одним важным направлением исследований является поиск эффективного безантрациклинового режима адъювантной ХТ. Особенно остро эта проблема стоит в отношении пациенток с сопутствующей сердечной патологией, а также при

левосторонней локализации опухоли и органосохранной операции (показано, что лучевая терапия на левую половину грудной клетки в сочетании с антрациклинсодержащей адъювантной ХТ ассоциируется с развитием в отдаленные сроки клинически значимых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы). В рандомизированном исследовании III фазы **USON 9735** (20) сравнили эффективность 4 курсов адъювантной химиотерапии по схеме TC (Таксотер 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед.) и 4 курсов AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед.). Включено 1016 пациенток с I–III стадией РМЖ после радикальной операции.

Показатели 7-летней безрецидивной и общей выживаемости в группе Таксотер + циклофосфамид составили 81% и 87% (таблица 6) и оказались достоверно выше, чем в группе стандартного лечения по схеме AC (75% и 82% соответственно) (21). Таксотер обеспечивал редукцию относительного риска рецидива на 26% ($p = 0,033$) и риска смерти на 31% ($p = 0,032$). Различия выявлялись в том числе и у женщин старше 65 лет (22).

В целом преимущества Таксотера не зависели от рецепторного статуса, наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах и возраста и реализовывались во всех перечисленных подгруппах (рисунок 4).

При оценке профиля безопасности частота фебрильных нейтропений (ФН) в обеих группах была невысока. Хотя ФН несколько чаще встречались в группе TC (5%) по сравнению с AC (2,5%), различия были недостоверными ($p = 0,07$). Таким образом, по данным исследования USON 9735, **проведение безантрациклиновой адъювантной ХТ на основе Таксотера обеспечивает достоверное улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартным антрациклинсодержащим режимом. Преимущества Таксотера не зависят от возраста, рецеп-**

торного статуса и поражения регионарных лимфоузлов.

Значение последовательного адъювантного применения Таксотера после стандартного антрациклин (эпирубицин)-содержащего режима в сравнении только со стандартным режимом изучалось в исследовании **PACS 01** (23). 1999 больных РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы после радикальной операции рандомизировались на 2 группы: первая получала 3 курса $FEC_{100} \rightarrow 3$ курса Таксотера, вторая – 6 курсов FEC_{100} (то есть общее число циклов в сравниваемых группах было одинаковым, в отличие от «классического» адъювантного исследования паклитаксела, где 4 курса АС сравнивали с 8 курсами последовательной ХТ (4 АС \rightarrow 4 паклитаксела), и преимущества от добавления паклитаксела могли объясняться в том числе и увеличением общего числа циклов лечения в 2 раза). Кроме того, антрациклин-содержащий режим сравнения в исследовании PACS 01 характеризовался высокой дозой эпирубина: FEC_{100} – 5-фторурацил 500 мг/м²+эпирубицин 100 мг/м²+циклофосфамид 500 мг/м² каждые 3 нед. Таксотер применялся в стандартной дозе – по 100 мг/м² каждые 3 нед. Результаты исследования PACS 01 представлены в таблице 7.

Назначение Таксотера после 3 курсов ХТ по схеме FEC_{100} по сравнению 6 курсами FEC_{100} у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы приводило к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости (78,4% против 73,2%) и общей выживаемости (90,7% против 86,7%). Таким образом, Таксотер обеспечивал снижение риска рецидива на 18% ($p = 0,012$) и снижение риска смерти на 27% ($p = 0,017$). Важные данные были также получены в отношении токсичности: Таксотер ассоциировался с увеличением случаев фебрильной нейтропении по сравнению с FEC_{100} (11,2% против 8,4%, $p = 0,03$), однако частота нейтропении 3-4 степени на 21-й день цикла в группе Таксотера была достоверно меньше

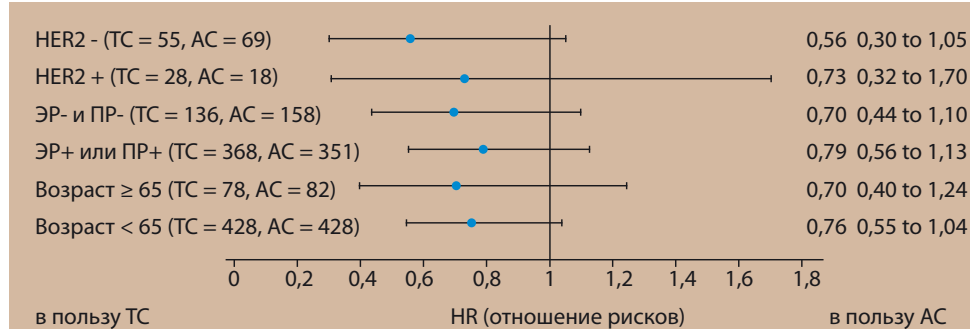


Рисунок 4. Преимущества режима ТС по сравнению с АС по подгруппам больных (USON 9735)

(28,1% против 33,6%, $p = 0,008$), что свидетельствует о кратковременности этого побочного явления и быстром восстановлении показателей крови. В группе Таксотера отмечено преобладание случаев отеков 3-4 степени (4,8% против 0,3%, $p < 0,001$), однако частота побочных кардиальных явлений, расцененных как серьезные, была достоверно ниже (0,4% против 1,3% при 6 FEC_{100} , $p = 0,03$).

Интересным вопросом является выигрыш от проведения адъювантной ХТ в рецепторопозитивной группе (считается, что при наличии на опухолевых клетках рецепторов стероидных гормонов основу адъювантного лечения составляет гормонотерапия, а преимущества от добавления таксанов невелики). В анализ эффективности Таксотер-содержащих режимов при положительных эстрогеновых рецепторах (ЭР) были включены пациентки из исследований **BCIRG001** и **PACS01** ($n = 3329$, ЭР+ статус определен у 2493) (24). Таксотер ассоциировался со снижением риска смерти на 30% в ЭР+ группе (HR = 0,70; 95% ДИ 0,54-0,91) и на 31% в ЭР- группе (HR = 0,69; 95% ДИ 0,54-0,97). Экспрессия ЭР не являлась предиктором ответа на Таксотер. **Вывод: эффективность Таксотера в отношении редукции риска рецидива и смерти у больных РМЖ не зависит от рецепторного статуса.**

Задачу поиска оптимального режима интеграции Таксотера в адъювантную терапию РМЖ решало

Показатель	3 $FEC_{100} \rightarrow 3T$ N = 1003	6 FEC_{100} N = 996	p
5-летняя БРВ, %	78,4	73,2	
HR БРВ (95% ДИ)	0,82 (0,69-0,99)		0,012
5-летняя ОВ, %	90,7	86,7	
HR ОВ (95% ДИ)	0,73 (0,56-0,94)		0,017

одно из наиболее представительных исследований **NSABP B-30** (25), включавшее 5351 пациентку с метастазами в регионарные лимфоузлы (N+) после радикальной операции. Больные рандомизировались на 3 группы:

- 4AC (60/600 мг/м²) \rightarrow 4T (100 мг/м²);
- 4AT (75 /50 мг/м²);
- 4ТАС (75/50/500 мг/м²).

Пациенткам с положительными гормональными рецепторами назначалась адъювантная гормонотерапия тамоксифеном в течение 5 лет. Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость (медиана времени наблюдения 73 мес.).

Последовательное назначение доксорубина и Таксотера (4АС \rightarrow 4Т) превосходило по общей выживаемости оба одновременных режима (4АТ и 4ТАС), причем в отношении схемы АТ различия были достоверными: в группе 4АС \rightarrow 4Т относительный риск смерти снижался по сравнению с группой АТ на 17% ($p = 0,034$), и по сравнению с группой ТАС на 14% ($p = 0,086$) (таблица 8). Существенных различий между схемами АТ и ТАС по

Таблица 8. Результаты исследования NSABP B-30

Показатель	4AC→4T, n = 1753	4TAC, n = 1758
ОВ, HR (p)	0,86 vs TAC, (0,08) 0,83 vs AT, (0,034)	0,96 vs AT, (0,67)
БРВ, HR (p)	0,83 vs TAC, (0,006) 0,80 vs AT, (0,001)	0,96 vs AT, (0,58)

ной выживаемости: последовательный режим (4AC→4T) достоверно превосходил оба одновременных (и AT, и TAC) по этому показателю (таблица 8). Различий между схемами AT и TAC по БРВ не выявлено.

Преимущества последовательного режима сохранялись независимо от возраста, рецепторного статуса, состояния подмышечных лимфоузлов, проведения гормонотерапии и менструального статуса. При анализе последнего фактора оказалось, что ОВ и БРВ были значительно выше в группе с индуцированной аменореей продолжительностью более 6 мес. Такая длительность индуцированной аменореи чаще достигалась при использовании последовательного режима (86% в группе 4AC→4T) по сравнению с одновременными (82% при TAC и 69% при AT), поэтому последняя схема (AT) может быть вариантом выбора у молодых пациенток, желающих сохранить фертильность (26, 27). Показатели качества жизни были одинаковыми во всех трех сравниваемых группах (26).

Результаты предыдущего исследования могут объясняться в том числе различным числом курсов в сравниваемых группах (8, 4 и 4), поэтому мы приводим данные еще одной международной рандомизированной программы по адъювантной терапии – **BCIRG 005** (28), в которой сравнивалась эффективность и переносимость последовательного режима (4AC→4T) с 6 курсами TAC (75/50/500 мг/м²), то есть в группе сравнения проводили на 2 курса TAC больше, чем в протоколе NSABP B-30. В исследовании BCIRG 005 было включено 3298 больных HER2-негативным РМЖ с метастазами в лимфоузлы (N+), в случае гормонозависимой опухоли проводилась адъювантная гормонотерапия, по показаниям – лучевая терапия. Различий между последовательным и конкурентным режимами адъювантной ХТ на основе Таксотера в этом исследовании не выявлено: 5-летняя БРВ составила для группы 4AC→4T – 78,9%, для группы 4AC→4T – 78,6% (HR = 1,002; p = 0,98), 5-летняя ОВ – 88,1% и 88,9% соответственно

(HR = 0,91; p = 0,37). Профиль токсичности был типичным: в группе TAC достоверно чаще регистрировались случаи тромбоцитопении 3-4 степени и фебрильной нейтропении, но это не сопровождалось повышением риска инфекционных осложнений, в группе 4AC→4T преобладала сенсорная нейропатия; изменения со стороны ногтей и миалгии (p < 0,0001). **Таким образом, 6 курсов адъювантной ХТ по схеме TAC были равноэффективны 8 последовательным курсам лечения (4AC→4T) при меньшей продолжительности терапии.**

Еще одним важным направлением является поиск наиболее оптимального режима адъювантной химиотерапии при HER2-позитивном раке молочной железы (актуальность проблемы объясняется неприемлемой кардиотоксичностью при одновременном применении антрациклинов и трастузумаба). В исследовании **BCIRG 006 (TAX302)** (29) было включено 3222 пациентки с HER2+ статусом, метастазами в лимфоузлах (N+) или без метастазов (N0), но с присутствием одного из факторов риска (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, возраст моложе 35 лет, степень злокачественности 2 или 3). Больные были рандомизированы на 3 группы: первая получила 4 курса AC (60/600 мг/м²), затем 4 курса Таксотера по 100 мг/м² (AC→T), вторая 4AC→4Таксотера и одновременно с Таксотером начинали трастузумаб, который продолжали в течение 1 года (AC→TH), третья получила 6 курсов по схеме Таксотера100 мг/м²+ Карбоплатин AUC6+трастузумаб в течение 1 год (TCH) (рисунок 5).

Существенных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между двумя трастузумабсодержащими режимами (AC→TH и TCH) не выявлено, оба они имели достоверные преимущества по сравнению с группой без трастузумаба (AC→T) при HER2+ РМЖ (рисунок 6).

Меньшее число курсов в группе TCH может считаться определенным преимуществом, так как при

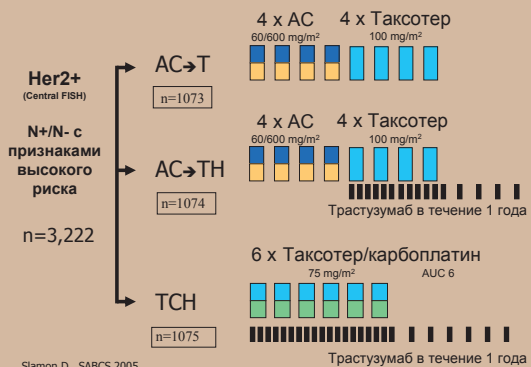


Рисунок 5. Дизайн исследования BCIRG 006

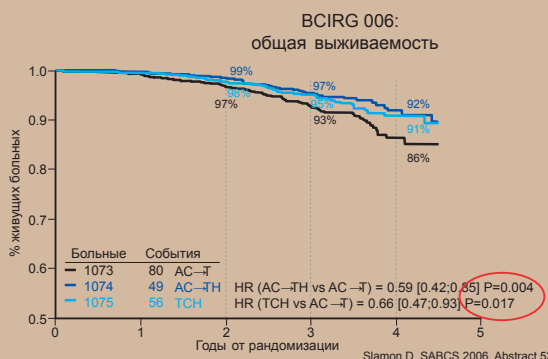
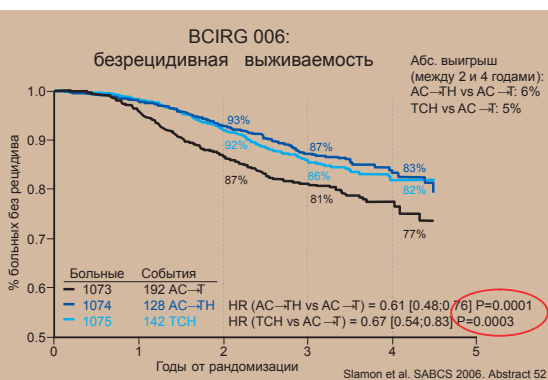


Рисунок 6. Результаты исследования BCIRG 006.

общей выживаемости не отмечено (p = 0,76).

Аналогичные данные были получены и в отношении безрецидив-

Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,
жизнь стала так
прекрасна, когда всё у меня
наладилось. Огромное
спасибо, что дали мне
возможность справиться
с раком груди.



RU.DOC.10.04.01.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

ТАКСОТЕР[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время *жить*

sanofi aventis
Главное – здоровье

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

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

адьювантная терапия рака молочной железы

Адьювантная химиотерапия РМЖ, сравнение еженедельных и стандартных введений (ECOG 1199)



АС – Доксорубин 60 мг/м² + Циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 нед

Рисунок 7. Дизайн исследования ECOG 1199

более короткой продолжительности химиотерапии по сравнению с АС→ТН режим ТСН демонстрирует не меньшую эффективность. Таким образом, исследование показывает обоснованность выбора безантрациклиновой комбинации Таксотера и трастузумаба для адьювантной терапии РМЖ с гиперэкспрессией HER2.

Наконец, одним из самых интересных вопросов, решаемых при планировании адьювантного лечения, является вопрос выбора таксана. В исследование **ECOG 1199** было включено 4950 больных РМЖ (N+ или N0 с высоким риском рецидива), которым после операции проводили 4 курса АС (30). Затем больные рандомизировались на 4 группы: паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 нед. x 4 цикла, паклитаксел 80 мг/м² еженедельно x 12 введений, Таксотер 100 мг/м² каждые 3 нед. x 4 цикла, Таксотер 35 мг/м² еженедельно x 12 введений (рисунок 7). Основной целью исследования была оценка БРВ при сравнении паклитаксела с доцетакселом и 3-недельных введений с еженедельными; вторичными – общая выживаемость и безопасность. При анализе

2x2 существенных различий между двумя таксанами или двумя режимами введений не отмечено, а вот сравнение по отдельным группам дало очень интересные результаты (таблица 9).

При медиане наблюдения 5 лет **БРВ для больных, получавших стандартный паклитаксел 1 раз в 3 нед., была достоверно хуже по сравнению с Таксотером 1 раз в 3 нед.** (HR = 1,23, p = 0,02) и с еженедельным паклитакселом (HR = 1,27, p = 0,006). По сравнению с еженедельным паклитакселом, Таксотер 1 раз в 3 нед. обеспечивал такие же показатели общей и безрецидивной выживаемости при несомненно более удобном режиме лечения и меньшем числе введений (30).

В исследование **N-SAS BC02**, также посвященном сравнению двух таксанов, включено 1044 больных, оперированных по поводу I-IIIА стадий РМЖ (31). Пациентки рандомизировались на 4 группы:

1. 4АС (60/600 мг/м²)→4 паклитаксела 175 мг/м² 1 раз в 3 нед.
2. 4АС (60/600 мг/м²)→4 Таксотера 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.
3. 8 курсов паклитаксела 175 мг/м² 1 раз в 3 нед.
4. 8 курсов Таксотера 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.

После органосохранных операций проводили лучевую терапию, при гормонозависимых опухолях на 5 лет назначали тамоксифен или ингибиторы ароматазы. Предварительный анализ результатов показал, что:

- **Таксотер превосходит паклитаксел в отношении безрецидивной выживаемости, обеспечивая снижение риска возврата заболевания на 19%** (HR = 0,81, 95% ДИ 0,57-1,14, p = 0,08) (рисунок 7);

- при анализе всей группы больных РМЖ 8 курсов монохимиотерапии таксанами продемонстрировали схожие показатели БРВ, что и 4 курса АС с последующими 4 курсами таксанов (HR=1,26, 99% ДИ 0,92-1,72, p = 0,67).

- в подгруппе с гиперэкспрессией HER2/neu отмечен выигрыш от антрациклинов (последовательные режимы 4АС + 4 таксана) по сравнению с монотерапией таксанами (HR=1,63, 95% ДИ 1,05-2,54). У больных HER2-негативной группы результаты лечения были одинаковыми;

- фебрильная нейтропения ассоциировалась с Таксотером, сенсорная нейропатия – с паклитакселом.

Еще в одном очень интересном исследовании – **FinHER** (31) сравнили эффективность адьювантного использования Таксотера с винорельбином и оценили значение короткого курса трастузумаба при HER2-позитивном РМЖ. 1010 больных были рандомизированы на 2 группы: 3 Таксотера 100 мг/м² →3FE₆₀C или 3 винорельбина 25 мг/м² (1, 8, 15 дни каждые 3 нед.) →3FE₆₀C, каждая из этих групп, в свою очередь, рандомизировалась на 2 подгруппы: с коротким 9-недельным циклом трастузумаба (еженедельно во время терапии Таксотером или винорельбином) или без трастузумаба. Показаны достоверные преимущества Таксотера перед винорельбином в отношении выживаемости без возврата заболевания (3-летняя RFS 91,3% и 86,4%, p < 0,005). Кроме того, короткий курс трастузумаба также обеспечивал достоверное улучшение показателей RFS и продемонстрировал тенденцию к улучшению ОВ.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что Таксотер является важным компонентом адьювантной терапии больных РМЖ, особенно с высоким риском рецидива заболевания. Выигрыш от включения препарата в режимы лечения не зависит от возраста, состояния регионарных лимфоузлов, рецепторного и менеструального статуса и реализуется во всех подгруппах пациенток. Таксотер

Таблица 9. Результаты исследования ECOG 1199

Параметр	паклитаксел раз в 3 нед. N = 1253	паклитаксел еженед. N = 1231	Таксотер раз в 3 нед. N = 1236	Таксотер еженед. N = 1230
5-летняя БРВ, %	76,9	81,5	81,2	77,6
HR БРВ*	–	1,27 (P = 0,006)	1,23 (P = 0,02)	1,09 (P = 0,29)
5-летняя ОВ %	86,5	89,7	87,3	86,2
HR ОВ*	–	1,32 (P = 0,01)	1,13 (P = 0,25)	1,02 (P = 0,80)


*По сравнению с 3-недельным паклитакселом

одинаково эффективен в HER2-положительной и негативной группах.

В адьювантном режиме Таксотер демонстрирует высокую эффективность как в антрациклинсодержащих схемах, так и в составе безантрациклиновых комбинаций, в том числе и одновременно с трастузумабом. В режиме стандартных введений с интервалом 3 нед. Таксотер

по сравнению с паклитакселом имеет преимущества по безрецидивной выживаемости и практически не обладает нейротоксичностью, являющейся серьезной проблемой для паклитаксела.

В заключение необходимо сказать, что достигнутый за последние несколько лет прогресс в онкологии привел к необходимости ин-

дивидуализации лечения с одновременной интеграцией таргетных препаратов в рутинную практику. Стратегия комбинирования новых лекарств с классическими цитостатиками и поиск наилучшего химиотерапевтического партнера для таргетных агентов является фокусом ведущихся и будущих клинических исследований Таксотера. 

Литература

- Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005, V 11: 8715-8721.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // *JCO* 1998, V 16: 2672-2685.
- Rastogi P., Anderson S. G., Bear H. D. et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *JCO* 2008, V 26: 778-785.
- Gralow J.R., Burstein H.J., Wood W. et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease // *JCO* 2008, V 26: 814-19.
- Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *JCO* 2002, V 20: 1456-66.
- Bear H. D., Anderson S. et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 *J Clin Oncol* 2006, V 24:2019-27.
- Evans J., Yellowlees A. et al. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study // *J Clin Oncol* 2005, V 23:2988-95.
- Reitsamer R., Peintinger F. et al. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer // *Anticancer Drugs*, 2005 Sep; 16(8): 867-70.
- Steger G., Galid A. et al. Pathologic Complete Response With Six Compared With Three Cycles of Neoadjuvant Epirubicin Plus Docetaxel and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Operable Breast Cancer: Results of ABCSG-14 // *J Clin Oncol* 2007, V 25: 2012-18.
- Von Minckwitz G., Raab G. et al. Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDOU Study of the German Breast Group. *JCO* 2005, V 23: 2676-85.
- Von Minckwitz G., Kummel S, Vogel P et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial // *J Natl Cancer Inst.* 2008; V100(8): 521-3.
- Dubray P., Mouret-Reynier M.-A., Nayl B. et al. Sequential FEC100-Docetaxel (T) neoadjuvant chemotherapy (NCT) in stage II-III operable breast cancer // *SABCS 2009, Cancer Res* 2009; 69 (24): 572s (abstr 1105).
- Von Minckwitz G., Kaufmann M., Kummel S et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 69 (2): 82s (abstr 79).
- Meta-анализ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) / Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet* 2005; V. 365: 1687-1717.
- Meta-анализ EBCTCG / New advances in the treatment of breast cancer // *SABCS 2007, Dec 13, 2007, San Antonio, TX.*
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Breast cancer international research group 001 investigators: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med* 2005; 352: 2302-13.
- Bums H., Perez E., Nabholz J.-M. Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide versus 5-fluorouracil / doxorubicin / cyclophosphamide in the adjuvant setting (BCIRG 001): Understanding the Implications. *Cancer Conference Highlights - Taxanes in the treatment of Operable Breast Cancer.* Oct. 2002; 6 (12):7-8.
- Martin M., Lluch A., Segui M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17:1205-12.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. TAC versus FAC as adjuvant chemotherapy for high-risk node-negative breast cancer: results of the GECAM 9805 trial. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl 8):viii 77, abstr. 1830.
- Jones S.E., Savin M.A., Holmes F. A. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5381-87.
- Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology research trial 9735 // *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (8): 1177-1183.
- Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/ cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *SABCS.* 2007, abstr. 17.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *JCO* 2006; 24 (36): 5664-71.
- Andre F.; Broglio K.; Roche H. et al. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *JCO* 2008; 26 (16): 2636-43.
- Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of patients outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combination of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 75.
- Ganz P., Land S.R., Geyer C.E. NSABP B-30: definitive analysis of patients of quality of life (QOL) and menstrual history (MN) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combination of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 76.
- Swain S.M., Land S.R., Ritter M.W. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(2): 315-20.
- Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with HER-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 77.
- Slamon D., Mackey J., Robert N. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease. *SABS 2006* abstr.13.
- Sparano J.A., Wang M., Martino S. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // *N Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663-71.
- Watanabe T., Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. Phase III two by two factorial comparisons of doxorubicin and cyclophosphamide followed by taxane alone and paclitaxel versus docetaxel in operable node-positive breast cancer. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10-14 dec, 2008. Abstract 4103.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *NEJM* 2006; 354: 809-820.
- Hutcheon A., Heys S., Sarkar T. et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 79 (Suppl. 1): 19-24.

А.Е. ШЕСТОПАЛОВ

д.м.н., профессор,
РУДН

Энтеральное питание — основа лечебных мероприятий при различных заболеваниях

Накопленный опыт развития основных клинических дисциплин свидетельствует о том, что в стратегии лечебных мероприятий у различных категорий больных одно из центральных мест должны занимать коррекция нарушений обмена и адекватное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма. Хорошо известно, что статус питания человека предопределяет не только качество его жизни, но и способность переносить заболевание. Прогрессирующая питательная недостаточность приводит к морфофункциональным изменениям в органах и системах, метаболическим нарушениям вплоть до формирования полиорганной недостаточности и летального исхода.

Риск развития питательной недостаточности значительно возрастает (50-80%) у больных в критических состояниях, с респираторными заболеваниями, диабетом, воспалительными процессами,

злокачественными опухолями.

Основными клиническими проявлениями специфических расстройств метаболизма у раковых больных являются: анорексия и раковая кахексия. Основными причинами анорексии являются: гипоталамические, катаболические расстройства, а также переносимый психологический стресс. Раковая кахексия представляет собой целый комплекс метаболических проблем и характеризуется развитием анорексии, астении, потери массы тела, расстройств водно-электролитного обмена, прогрессирующей недостаточностью витальных функций. Потеря массы при раковой кахексии возникает в результате возникновения гиперметаболической инверсии обмена веществ, поддерживающей прогрессивно нарастающий дефицит энергетических субстратов, протеинов, отрицательный азотистый ба-

ланс. Другой, не менее важной причиной раковой кахексии является нарушение утилизации нутриентов, проявляющееся в прогрессирующей потере массы тела, несмотря на адекватные количества поступающих в организм белков, углеводов и жиров. Снижение массы тела и нарастающий катаболизм способствуют дополнительным потерям натрия и калия.

Проведение курсов лучевой терапии на область головы и шеи приводит к радиационной травме слюнных желез, слизистой рта, мышечного аппарата полости рта (ксеростомия), «вкусовой слепоте», кариесному поражению зубов, мукозитам, остеорадионекрозам, инфекции полости рта, гиперпродукции густой, вязкой мокроты. Иногда нарушения глотания могут достигать такой выраженности, что требуют проведения полного парентерального питания. Дополнительно могут возникать эрозии полости рта. Дисфагия, тошнота и рвота часто делают процедуру приема пищи настолько мучительной и болезненной, что приводят к формированию психогенной анорексии.

При проведении химиотерапии основной причиной расстройств обмена является повреждение токсическими агентами нормальных, здоровых клеток. Возникающие побочные эффекты определяются типом лекарственного препарата, осо-

Смеси Нутриэн предназначены для взрослых и детей старше 3 лет, полностью обеспечивают суточную потребность организма в основных питательных веществах: энергии, минералах, витаминах и микроэлементах. Могут в течение длительного времени применяться как единственный источник пищевых веществ и энергии, а также как дополнение к диетическому питанию. Используются в виде напитка, добавки к пище, а также энтерального зондового питания. Обладают хорошими вкусовыми качествами. Сочетание казеина и сывороточного белка повышает биологическую ценность и легкое усвоение белковой составляющей.

бенностями фармакодинамики и фармакокинетики, длительностью курса, индивидуальной переносимостью химиопрепарата. Наиболее часто встречается – диарея, тошнота, рвота. Диарея и рвота приводят к потерям жидкости и электролитов, гиповолемии и метаболическому гипокалиемическому гипохлоремическому алкалозу. Другими последствиями химиотерапии являются: нарушения вкусовой чувствительности, обоняния, мукозиты, стоматиты и запоры.

Как показывает опыт отечественных и зарубежных клиницистов, устранение питательной недостаточности существенно улучшает исходы лечения различной категории больных и пострадавших, снижает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений (с 46% до 17%) и летальность (с 11,7% до 6%), значительно сокращает сроки пребывания в стационаре (на 25%) и период реабилитации, повышает качество жизни больных с хроническими заболеваниями, уменьшает в 2 раза стоимость лечебно-диагностического процесса и на 15% – 30% расход дорогостоящих препаратов.

Решить проблему лечения питательной недостаточности путем диетотерапии из естественной пищи (мясные бульоны, каши, пюре, творог, кефир, соки и т.д.) практически невозможно. Традиционные больничные рационы являются дефицитными по всем основным питательным веществам и энергии: белку на 16-27%, жирам – 23-30%, углеводам – 37-43%, энергии до 50%. Мультицентровые исследования в Англии, Франции, Дании и Швейцарии (2002-2003 гг.) показали, что из общей калорийности рассчитанного больничного рациона фактическое поступление больному не превышает 40-60%. Недостатком применения диет из естественных продуктов яв-

ляется трудность составления сбалансированного состава, особенно по минералам, микроэлементам и витаминам.

Искусственное лечебное питание (нутритивная поддержка) – обеспечение полноценного питания различных категорий больных с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи:

- энтеральное питание специальными смесями перорально (напиток, дополнение к диетическому питанию),
- энтеральное зондовое питание,
- частичное или полное парентеральное питание,
- смешанное парентеральное + энтеральное питание.

С этих позиций искусственное лечебное питание можно рассматривать как фармакотерапию метаболических нарушений и единственный путь обеспечения энергопластических потребностей организма больного, требующих наличия специально подобранных композиций питательных веществ и способов их реализации.

В последнее десятилетие энтеральное питание привлекает к себе все большее внимание. Его достоинства – физиологичность, низкий уровень осложнений, простота доставки нутриентов и низкая стоимость. Следует подчеркнуть важность сохранения целостности слизистой оболочки кишечника при помощи интралюминальных инфузий питательных веществ, необходимых для поддержания гомеостаза организма и укрепления иммунитета. Кроме того, способность ЖКТ усваивать питательные вещества в раннем послеоперационном периоде снижает уровень гиперметаболизма и улучшает азотистый баланс.

Современная концепция энтерального питания рассматривает его как «фармакологическое

питание», в связи с тем, что это питание адаптировано к функциональному состоянию органов пищеварения («метаболическое лечение кишечной недостаточности») и заболеванию пациента, смесями, содержащими специфические питательные вещества (нутрицевтики), а нутритивная ценность, объем и путь реализации зависят от тяжести поражения ЖКТ и метаболических расстройств.

В основу создания современных питательных смесей для энтерального питания положена теория сбалансированного питания на основе физиологи-

Лечебные смеси Нутриэн представлены стандартными (Нутриэн Стандарт, Нутриэн Остео) и полуэлементной (Нутриэн Элементаль) смесями, а также смесями направленного действия (Нутриэн Гепа, Нутриэн Нефро, Нутриэн Пульмо, Нутриэн Диабет, Нутриэн Фтизио, Нутриэн Иммуно).

ческих потребностей в пищевых веществах и энергии здорового человека, но с учетом особенностей патогенеза, клинического течения, стадии болезни, уровня и характера метаболических нарушений, функционального состояния желудочно-кишечного тракта, влияния определенных нутриентов на интенсивность обменных процессов. В последние годы она дополнена сведениями о потребностях и возможности использования отдельных нутриентов при различных заболеваниях. Открытия в области физиологии ЖКТ и иммунологии привели к развитию теории о том, что питание, адаптированное к функциональному состоянию органов пищеварения и заболеванию пациента, обеспе-

чиваемое диетами, содержащими специфические питательные вещества, имеет ряд преимуществ перед стандартными питательными смесями и обладает направленным лечебным эффектом. Таким питательным веществам, как аргинин, глутамин, омега-3 жирные кислоты и ряд других (они получили название нутрицевтики), приписывают специфические (фармакологические) свойства и включают в состав современных специализированных питательных смесей направленного действия.

Таким образом, наряду с оценкой характера заболевания, тяжести и особенностей нарушений метаболизма, определением потребностей в питательных веществах в разных клинических ситуациях в процессе нутритивной поддержки требуется реализация целой программы энтерального питания, для осуществления которой необходимо наличие набора питательных смесей как общего, так и специального назначения.

Технологические возможности первого отечественного завода (группа «Нутритек», Россия), пущенного в строй в 2002 году, и новейшие разработки ведущих ученых страны (Институт Питания РАМН, НЦ здоровья детей РАМН, Российская ассоциация парентерального и энтерально-

го питания) позволили освоить промышленное производство широкого ассортимента конкурентоспособных, качественных, современных продуктов для энтерального и специализированного лечебного питания детей и взрослых – Нутриэн.


Лечебные смеси Нутриэн представлены стандартными (Нутриэн Стандарт, Нутриэн Остео) и полуэлементной (Нутриэн Элементаль) смесями, а также смесями направленного действия (Нутриэн Гепа, Нутриэн Нефро, Нутриэн Пульмо, Нутриэн Диабет, Нутриэн Фтизио, Нутриэн Иммун).

Смеси Нутриэн предназначены для взрослых и детей старше 3 лет, полностью обеспечивают суточную потребность организма в основных питательных веществах: энергии, минералах, витаминах и микроэлементах. Могут в течение длительного времени применяться как единственный источник пищевых веществ и энергии, а также как дополнение к диетическому питанию. Используются в виде напитка, добавки к пище, а также энтерального зондового питания. Обладают хорошими вкусовыми качествами. Сочетание казеина и сывороточного белка повышает биологическую ценность и легкое усвоение белковой составляющей. Присутствие

в смесях среднецепочечных триглицеридов (50% МСТ, 50% LCT) повышает их усвояемость в желудочно-кишечном тракте, позволяет назначать в ранние сроки после операций, в том числе на ЖКТ, при ограниченном усвоении жиров у больных с нарушениями функции пищеварительной системы. Углеводы представлены смесью мальтодекстринов с различным декстрозным эквивалентом (степенью гидролиза). Соотношение углеводных компонентов обеспечивает физиологическую осмолярность и удовлетворительные органолептические свойства продуктов.

Наиболее сложной проблемой в реализации искусственного лечебного питания является проведение нутритивной поддержки больных в критических состояниях. Прежде всего это касается обеспечения резко возрастающих энергетических и пластических потребностей и нарушений иммунного статуса. Для данной категории больных и пострадавших предназначена стресс-иммуномодулирующая гиперметаболическая смесь Нутриэн Иммун. Энергетическая ценность продукта – 1,25 ккал/мл. В 1 литре готового продукта содержится 70 г белка, 45 г жиров, 124 г углеводов.

Смесь содержит такие эссенциальные нутрицевтики, как L-аргинин, L-глутамин, омега-3 жирные кислоты, а также среднецепочечные триглицериды с соотношением МСТ/LCT 1:1, для которых бесспорно доказано положительное влияние на результаты интенсивного лечения крайне тяжелого контингента больных и пострадавших.

При этом уменьшается число инфекционных осложнений, улучшаются иммунологические показатели, предупреждается распад мышечной массы и истощение. 

Стресс-иммуномодулирующая гиперметаболическая смесь Нутриэн Иммун. Энергетическая ценность продукта – 1,25 ккал/мл. В 1 литре готового продукта содержится 70 г белка, 45 г жиров, 124 г углеводов. Смесь содержит такие эссенциальные нутрицевтики, как L-аргинин, L-глутамин, омега-3 жирные кислоты, а также среднецепочечные триглицериды с соотношением МСТ/LCT 1:1, для которых бесспорно доказано положительное влияние на результаты интенсивного лечения крайне тяжелого контингента больных и пострадавших. При этом уменьшается число инфекционных осложнений, улучшаются иммунологические показатели, предупреждается распад мышечной массы и истощение.

ТРЕНИНГ-ЦЕНТР GE HEALTHCARE В РОССИИ



В конце прошлого года в московском международном деловом центре «Москва-Сити» состоялось открытие Тренинг-центра, который вошел в мировую сеть учебных центров компании GE Healthcare. В настоящее время такие обучающие классы успешно функционируют в США, Франции, Великобритании, Испании и Германии.

Московский учебный центр расширяет инициативы компании GE Healthcare в России и странах СНГ по повышению качества медицинской помощи. Программа обучения охватывает наиболее актуальные проблемы магнитно-резонансной и компьютерной томографии, цифровой рентгено- и маммографии, интервенционной радиологии и молекулярной визуализации. Курсы ориентированы как на молодых специалистов, так и на врачей со стажем. Для занятий используются программы, утвержденные в США и Европе как программы последипломной подготовки. Занятия проводятся в специально оборудованных классах.

По словам президента GE Healthcare в регионе EAGM Ричарда ди Бенедетто, учебная программа Центра включает в себя следующие варианты: первый курс для врачей – так называемый «доктор доктору», второй – для среднего медицинского

персонала, а также инженеров-технологов, третий курс – для руководителей отделений в центрах лучевой диагностики и клиниках.


«Специалисты, работающие в области радиологии, обязаны каждый день учиться, чтобы идти в ногу с технологическим прогрессом. Ни в одной другой области медицины нет такой необходимости совершенствоваться безостановочно. Потому как от степени точности диагноза зависят человеческие жизни», – отметил президент и генеральный директор GE Healthcare в России и СНГ Вячеслав Грищенко. Кроме ежегодного проведения не менее 100 учебных курсов разного уровня на базе Тренинг-центра будут организованы конференции и семинары. Еще одним из направлений учебного центра станет подготовка организаторов здравоохранения в соответствии с современными требованиями.

«Новые технологии в здравоохра-

нении требуют дополнительной подготовки медицинских специалистов на долгосрочной фундаментальной основе. Открытие этого учебного центра дает возможность научить врачей не только пользоваться оборудованием, а использовать его на полную мощность. Кроме того, в подготовке нуждаются инженеры-технологи, которые должны уметь правильно обслуживать технологическое оборудование любого производителя», – заметил академик Сергей Константинович Терновой, заведующий кафедрой лучевой диагностики лучевой терапии ММА им. И.М. Сеченова.

В свою очередь Валентин Евгеньевич Сеницын, профессор кафедры лучевой диагностики ММА им. И.М. Сеченова, руководитель центра лучевой диагностики Лечебно-реабилитационного центра, обозначил еще одну проблему – «требования к качеству работы врача-рентгенолога, который трудится в практическом здравоохранении, используя высокотехнологичное оборудование, и те теоретические знания, которые дают в высших учебных заведениях нашей страны, значительно отличаются. Более того, этот отрыв постоянно увеличивается. Поэтому одними из первых посетителей Тренинг-центра должны стать сами преподаватели, для которых необходимо провести обучение по использованию оборудования лучевой диагностики. Таким образом, мы начнем получать из вузов специалистов, которые будут знать, как правильно применять высокотехнологичное оборудование».

Специально для тех, кто не имеет возможности приехать на обучение в Москву, GE Healthcare Academy предоставляет дистанционные курсы обучения и консультативную поддержку во время обследования пациентов.

Вместе с тем компания планирует в партнерстве с ведущими школами страны организовывать выездные курсы. 

Материал подготовила В. Маркова

Клодронат в онкологической практике

Н.Н. СЕМЕНОВ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Метастазы в костях представляют значимую клиническую проблему и в зависимости от типа опухоли развиваются у 40-70% больных. Наиболее часто метастазы в костях развиваются при раке молочной железы (1-е место в структуре заболеваемости у женщин) и предстательной железы (3-е место в структуре заболеваемости у мужчин) (1). При развитии метастазов от 60 до 75% этих больных имеют метастазы в костях.

Развитие метастазов в костях резко снижает качество жизни этих больных, и если на ранних этапах противоопухолевое лечение может эффективно контролировать развитие скелетных осложнений и болевой синдром, то с течением заболевания проблема поддержания качества жизни усложняется.

В качестве средств, активно подавляющих остеолит, уменьшая тем самым проявления метастазов в костях, в клинической практике успешно применяются бисфосфонаты.

Клодронат является одним из первых бисфосфонатов, клинические исследования которого открыли новые возможности лечения метастазов в костях. Клодронат сохранил до настоящего времени передовые позиции.

СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

По структуре клодронат, как и остальные бисфосфонаты, представляет собой производное пирофосфорной кислоты с замещением на атом углерода атома кислорода (рисунок).

Исследования фармакокинетики клодроната, вводимого однократной инфузией в дозе 300 мг в течение 2 часов, проведенные у 20 пациентов, показали, что общий клиренс препарата составил $86,6 \pm 7,4$ мл/мин., почечный клиренс $-41 \pm 4,3$ мл/мин., непочечный клиренс $-45,6 \pm 5,2$ мл/мин. Различия в почечном клиренсе были обусловлены в основном показателями почечной функции (клиренс креатинина). Из общего количества препарата около 20% связывается с костной тканью и около 80% выводится с почками в неизменном виде.

Биодоступность перорального клодроната, как и остальных бисфосфонатов, составляет около 2%, в связи с низкой липофильностью. В системный кровоток препарат попадает путем пассивной диффузии через межклеточные пространства в желудке и тонкой кишке. Чем выше принятая доза, тем большее количество препарата поступа-

ет в системный кровоток, однако повышение стандартной дозы в 1600 мг до 3200 дозы не выявило преимуществ. Процент препарата, попавшего в системный кровоток, значительно ниже, если он принимается после еды, особенно содержащей молочные продукты, т.к. происходит связывание препарата в кишечнике с кальцием и другими двухвалентными ионами. Для клодроната суточная доза составляет 1600 мг в день в 2 приема.

КЛОДРОНАТ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И В АДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ

Первыми клиническими исследованиями, показавшими эффективность клодроната, была серия исследований по лечению гиперкальциемии у больных с метастазами в костях (проведены в 1982-1995 гг.). Одним из них было исследование G.H. Urwin и соавт., 1987 году (2). Препарат вводился в дозе 300 мг внутривенно в течение 5 дней и показал 60-70% эффективность, в зависимости от степени гиперкальциемии, ее типа и т.д.

N.P. O'Rourke и соавт. (1993 г.) сравнили пятидневный режим лечения гиперкальциемии клодронатом по 300 мг в сутки и однократное введение 1500 мг препарата, в котором были показаны преимущества однократной инфузии как по времени достижения нормокальциемии, так и длительности нормализации (3).

В настоящее время при гиперкальциемии можно применять клодронат по 300 мг в течение 5 дней или в дозе 1500 мг одной инфузией.

Клодронат является одним из первых бисфосфонатов, клинические исследования которого открыли новые возможности лечения метастазов в костях. Клодронат сохранил до настоящего времени передовые позиции.

Показано, что нормокальциемия удерживается дольше, если далее проводится терапия пероральной формой клодроната по 1600 мг в день в 2 приема.

A.H.G. Paterson, B. Kristensen и M. Tubiana-Hulin и соавт. провели исследования активности клодроната при метастазах в кости рака молочной железы в общей сложности у 317 больных (4, 5, 6). Больные рандомизированно принимали клодронат 1600 мг в день, перорально, длительно (в течение 18 мес., 24 мес. и 12 мес. соответственно) или плацебо, в которых было показано уменьшение частоты патологических переломов, частоты развития гиперкальциемии, снижение болевого синдрома у пациентов, получавших клодронат. При метаанализе этих исследований было показано достоверное снижение риска скелетных осложнений на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98) ($p = 0,03$) (7).

В 1996 году J. Kanis опубликовал результаты исследования, в котором оценивалась частота появления костных метастазов у больных только с внекостными метастазами рака молочной железы (8). В исследование было включено 133 пациента, получавших клодронат 1600 мг в сутки в течение 3 лет или плацебо. Количество пациентов, у которых развились костные метастазы, было меньше в группе, получавшей клодронат, но различия не были статистически значимы. В то же время количество костных метастазов у пациентов в группе с клодронатом было значительно меньше, чем в контроле. Количество скелетных осложнений при развитии метастазов в костях в группе плацебо было выше на 26%, количество патологических переломов позвоночника было выше на 29%, внепозвоночных патологических переломов на 75%. Было отмечено преимущество (22%) в группе клодроната в отношении числа курсов лучевой терапии и частоты гиперкальциемии (39%).

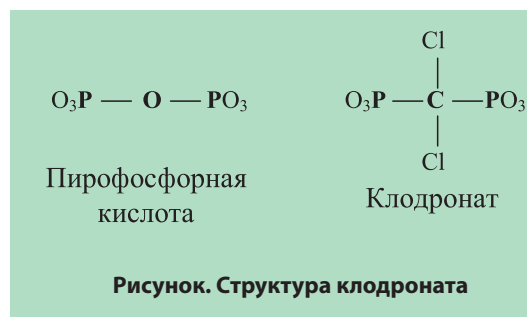
Несмотря на положительные в целом результаты исследования, дальнейшего развития это не получило.

Тем не менее возможности профилактики развития костных метастазов, показанные в работе J. Kanis, позволили начать сразу три рандомизированных исследования у больных с ранним раком молочной железы.

I.J. Diel и соавт. проведено рандомизированное исследование по адъювантному применению клодроната у женщин с высоким риском развития метастазов в отношении частоты и выраженности метастазов в кости (9). В исследовании были включены 302 пациентки, оперированные по поводу рака молочной железы, у которых в аспирате костного мозга иммуноцитохимически были обнаружены во время операции клетки рака. Пациенты получали клодронат 1600 мг ежедневно внутрь в течение 2 лет (157 больных) или плацебо (145 больных).

При наблюдении через 36 и 55 месяцев было установлено преимущество в отношении развития костных и висцеральных метастазов у больных, получавших клодронат, которое при анализе через 103 мес. нивелировалось. Однако, что более важно, в этот период отмечено значительное улучшение общей выживаемости (79,6% против 59,3% соответственно, $p = 0,049$).

Аналогичное исследование T. Powles и соавт., в котором не проводилась специальная селекция больных, выявил преимущество в отношении частоты развития метастазов в костях по сравнению с контролем (10). 1069 больных ранним раком молочной железы также получали клодронат 1600 мг/день в течение 2 лет или плацебо. При анализе через 2 года и 5 лет было показано, что на фоне приема клодроната значимо реже развивались метастазы в костях (снижение риска на 45,4% и на 30,8% соответственно). Более важно и то, что, как и в исследовании I.J. Diel, увеличивалась общая выживаемость у больных, получавших клодронат (снижение риска на 23,2%, $p = 0,048$). Это преимущество увеличивалось при исключении больных с I стадией рака молочной железы. При дальнейшей оценке больных, у кото-



рых развились костные метастазы (51 клодронат и 73 плацебо) было отмечено более частое развитие скелетных осложнений у больных, получавших плацебо.

Однако в исследовании T. Saarto и соавт. 299 пациенток с N⁺-операбельным раком молочной железы, которые в течение 3 лет получали клодронат 1600 мг внутрь или плацебо, были получены обратные результаты, не показавшие преимуществ адъювантного применения клодроната.

Тем не менее в настоящее время проводится несколько обширных исследований с клодронатом, золедроновой кислотой и ибандронатом (NSABP B-34, AZURE, ICE, GAIN, S0307), призванное дать окончательную оценку адъювантному применению бисфосфонатов, а также выделить группы больных, которым данная терапия будет особенно полезна.

Наиболее обширным в этой связи можно назвать исследование S0307, в которое планируется включить 6000 пациенток ранним раком молочной железы, распределенным в 3 ветви: клодронат 1600 мг/день, в течение 3 лет; бондронат 50 мг/день внутрь в течение 3 лет и золедроновая кислота 4 мг в/в в течение 6 мес., далее 4 мг каждые 3 мес. до 3 лет.

Все исследования, приведенные выше, показали незначительную токсичность, связанную с пероральным приемом клодроната. В связи со специальным интересом к развитию, на фоне бисфосфонатов, остеонекроза челюсти, G.R. Jones опубликовал отчет, из которого следует, что побочные эффекты, связанные с клодронатом, отмечаются у 6 на 10 000/год (12).

Тем не менее, ни одного сообщения об остеонекрозе, остеомиелите или аваскулярном некрозе не отмечено.

КЛОДРОНАТ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При раке предстательной железы было проведено 3 исследования, из которых одно адьювантное и 2 при метастазах.

D.S. Ernst и соавт. оценили анальгезирующий эффект клодроната 1500 мг в/в каждые 3 недели или плацебо у больных с гормонорезистентным раком предстательной железы с болевым синдромом на фоне химиотерапии митоксантрон + преднизолон (13). В исследование было включено 209 больных. Различий как в снижении боли, использовании анальгетиков, продолжительности противоболевого эффекта выявлено не было.

В исследовании D.P. Dearnaley оценено время до появления болевого синдрома у 311 больных гормоночувствительным раком предстательной железы с метастазами в костях (14). Больные получали клодронат 2080 мг/день или плацебо. В результате было показано, что снижение риска развития симптомных метастазов в костях составило 21%, однако различия были недостоверными ($p = 0,066$). Это же касалось и

общей выживаемости (37,1 против 28,4 месяцев, $p = 0,082$). В то же время отмечено значительно меньшее число больных, у которых диагностировалось ухудшение общего состояния ($p = 0,008$).

В исследовании M.D. Mason было включено 508 больных, у которых в течение 3 лет после установления рака предстательной железы не было признаков костных метастазов (15). Больные получали клодронат 2080 мг/день или плацебо максимально до 5 лет. При медиане наблюдения 10 лет различий в частоте развития костных метастазов или общей выживаемости не было отмечено.

КЛОДРОНАТ ПРИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ


При множественной миеломе было проведено 2 плацебо-контролируемых исследования.

R. Lahtinen оценил 350 больных, получавших клодронат 2400 мг/день или плацебо в течение 24 месяцев (16). При оценке установлено, что в группе больных, получавших клодронат, значительно реже отмечалось прогрессирование костных метастазов (24 vs 12%, $p = 0,026$), вертебральных переломов (30% против 40%, различие не значимо). Значительно увеличилось число больных без болевого синдрома

(с 24% до 54%, $p < 0,001$) в группе с клодронатом против 29% до 44%, $p < 0,01$ в группе плацебо.

Другое исследование, проведенное E.V. McCloskey и соавт., включало в себя 535 больных множественной миеломой (17). Пациенты получали клодронат 1600 мг/день. При медиане наблюдения 8,6 лет в общей группе различия в общей выживаемости не было отмечено ($p = 0,38$). Однако в группе больных, не имевших патологических переломов, преимущество в общей выживаемости было значительным (59 и 37 мес., $p = 0,006$), а 5-летняя выживаемость составила 46% и 35% соответственно.

Таким образом, можно отметить достаточную эффективность клодроната при метастазах в костях рака молочной железы и множественной миеломой, выражающейся в предупреждении скелетных осложнений и увеличении времени до их наступления у этих больных. Исследования у больных раком предстательной железы не показали пользы от применения клодроната.

Наиболее интересным являются результаты исследований по предупреждению развития метастазов в костях у больных ранним раком молочной железы, а также у больных с внекостными метастазами. 

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М.. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ. 2006. № 2, том 19, приложение 1. С. 57.
2. Urwin G.H. et al. Treatment of the hypercalcemia of malignancy with intravenous Clodronate // Bone. 1987; Vol. 8: 43-5.
3. O'Rourke N.P. et al. Effective treatment of malignant hypercalcemia with single intravenous infusion of Clodronate // British Journal of Cancer. 1993; 67, 560-563.
4. Paterson A.H.G. et al. Double-blind controlled trial of oral Clodronate in patient with bone metastases from breast cancer // Journal of Clinical Oncology. 1993. 11. 59-65.
5. Kristensen B., Ejlersen B., Groenvold M., Hein S., Loft H., Mouridsen H.T. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study // J Intern Med. 1999 Jul; 246 (1): c. 67-74.
6. Tubiana-Hulin M., Beuzeboc P., Mauriac L., Barbet N., Frenay M., Monnier A., Pion J.M., Switsers O., Misset J.L., Assadourian S., Bessa E. Double-blinded controlled study comparing Clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases // Bull Cancer. 2001 Jul; 88 (7): 701-7.
7. Pavlakis N. et al. Bisphosphonates for breast cancer // Cochrane Database Syst Rev. 2005.
8. Kanis J.A. et al. Clodronate decrease the frequency of skeletal metastases in woman with breast cancer // Bone. 1996; №6, Vol. 19, 663-667.
9. Diel I.J. et al. Adjuvant oral Clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow – a long-term follow-up // Annals of Oncology. 2008; 19: 2007-2011.
10. Powles T.J. et al. Oral Bisphosphonates as Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer Clin // Cancer Res. 2006 October 15; 12(20 Suppl): 6301.
11. Saarto T., Vehmanen L., Blomqvist C. and Elomaa I. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients // Journal of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004 July 15 Supplement. № 14. Vol. 22: 527.
12. Jones G.R., Lehtinen T., Riphagen F.E. and Von Roemeling R. Adverse event (AE) reporting of oral clodronate with emphasis on osteonecrosis of the jaw // Journal of Clinical Oncology. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005 June 1 Supplement. № 16. Vol. 23: 799.
13. Ernst D.S., Tannock I.F., Winquist E.W., Venner P.M., Reyno L., Moore M.J., Chi K., Ding K., Elliott C., Parulekar W. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone (prednisone and clodronate versus mitoxantrone prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain // J Clin Oncol. 2003 Sep 1; 21 (17): 3335-42.
14. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Mason M.D., Stott M., Powell C.S., Robinson A.C.R., Thompson P.M., Moffat L.E., Naylor S.L., Parmar B. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Oral Sodium Clodronate for Metastatic Prostate Cancer (MRC PR05 Trial) // Journal of the National Cancer Institute. 2003. September. № 17. Vol. 95.
15. Mason M.D., Syd1 M.R., Glaholm J., Langley R.E., Huddart R.A., Sokal M., Stott M., Robinson A.C., James N.D., Parmar B., Dearnaley D.P. Oral Sodium Clodronate for Nonmetastatic Prostate Cancer – Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial: Medical Research Council. PR04 (ISRCTN61384873) // Journal of the National Cancer Institute. 2007. May 16. Issue 10. Vol. 99.
16. Lahtinen R., Laakso M., Palva I., Virkkunen P., Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group // Lancet. 1992 Oct 31; 340 (8827): 1049-52.
17. McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A., MacLennan I.C., Drayson M.T. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma // Br J Haematol. 2001. Jun. 113 (4): 1035-43.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Бонефос® –

*Ваша защита
в Ваших руках*



Бонефос – это...

- *Мощное средство для профилактики скелетных осложнений и борьбы с метастазами в кости*
- *Отличная переносимость и безопасность*
- *Простота использования пероральной формы*

Бонефос® (Vopelos®) Международное непатентованное название: Клодроновая кислота (clodronic acid). **Лекарственные формы:** Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения. 1 мл концентрата содержит 60,0 мг динатрия клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). **Таблетки.** 1 таблетка содержит 800,0 мг динатриевой соли клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). **Капсулы.** 1 капсула содержит 400,0 мг динатрия клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). **Показания:** Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома). Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы. Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Беременность и период кормления грудью. Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами. Бонефос не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта. **Применение с осторожностью:** В связи с тем, что клодронат выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность при назначении клодроната пациентам с почечной недостаточностью. Наиболее часто встречающиеся побочные реакции: тошнота, рвота, диарея. **Регистрационные удостоверения:** раствор для внутривенного введения – П №014659/03 от 14.05.2009; Капсулы – П №014659/02 от 14.05.2009; Таблетки П №014659/01 от 14.05.2009. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «Байер»

Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
тел.: (495) 231-1200

www.bayerscheringpharma.ru


Бонефос®
К Л О Д Р О Н А Т

Ваша защита в Ваших руках

ГЛИОБЛАСТОМА: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

18 ноября 2009 года в рамках XIII Российского онкологического конгресса состоялся симпозиум «Глиобластома: новые горизонты лекарственной терапии», организованный компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd. На мероприятии впервые в России были представлены результаты эффективности Авастина в лечении глиобластом.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЛИОМ

В наиболее благоприятных с точки зрения статистики странах (страны Евросоюза, США) заболеваемость опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет около 5 больных на 100 000 населения. В мире ежегодно выявляется более 120 000 больных.

Существует два пика заболеваемости опухолями головного мозга, первый из которых приходится на период от рождения до 4 лет жизни. В это время опухоли ЦНС занимают второе место среди злокачественных новообразований детского возраста.

Опухоли делятся на первичные и вторичные. В России в год в среднем выявляется 15 000 новых случаев заболеваний с первичной опухолью ЦНС. Пациентов с вновь выявленной метастатической (вторичной) опухолью регистрируется ежегодно около 100 000.

В 2007 году Всемирной организацией здравоохранения был издан последний вариант единой классификации опухолей ЦНС.


Подробнее следует остановиться на нейроэпителиальных опухолях (глиомах). Глиома – самая распространенная первичная опухоль головного мозга. Глиомы различаются по степени злокачественности, гистологическим признакам, возрасту манифестации, способности к инвазии и прогрессированию опухоли и др.

Нейроэпителиальные опухоли составляют до 50% всех новообразований головного мозга. Глиомы составляют 3/4 нейроэпителиальных

опухолей. Соответственно 3/4 всех глиом – злокачественные (77% от всех злокачественных опухолей головного мозга). 1/4 составляют глиомы низкой степени злокачественности.

На прогноз развития нейроэпителиальных опухолей влияет множество факторов. Во-первых, клинические: возраст, распространенность и локализация опухоли, радикальность удаления опухоли, функциональный статус, выраженность внутричерепной гипертензии, неврологический дефицит. Во-вторых, влияние оказывает гистология. В-третьих, воздействуют молекулярно-биологические факторы.

Сегодня специалисты могут предложить разнообразную тактику лечения в зависимости от того, какого больного они лечат: с какой опухолью и с какой гистологией.

Поскольку подавляющее большинство опухолей ЦНС не может быть излечено только хирургически, при них используется как комбинированное, так и комплексное лечение. Цель терапии состоит в улучшении качества жизни больных и минимизации числа неврологических нарушений, обусловленных опухолью. 



А.В. Голанов, профессор, д.м.н., руководитель отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Если оглянуться на достижения ученых в области клинической нейроонкологии в прошлом веке, то следует отметить, что на протяжении примерно двух десятков лет проводился ряд исследований, в которых было показано фактически, что существенную роль в контроле опухолевого роста при глиобластоме играет лучевая терапия. По данным исследований, метод химиотерапии не показал преимуществ в увеличении показателей выживаемости.

Таким образом, сформировалось представление о том, что основными методами лечения злокачественных глиом, и в частности глиобластом, является: нейрохирургия и лучевая терапия (обязательный краевой захват более 3 см). Лучевая терапия значительно увеличивает продолжительность жизни больных и обычно назначается в суммарной

им. А.Л. Поленова (г. Санкт-Петербург) выработали первую редакцию стандартов и рекомендаций в лечении злокачественных глиом. В 2009 году, на прошедшем Съезде нейрохирургов России, была представлена новая редакция рекомендаций, основанная на аналогичных документах, которые действуют в США и странах ЕС.

В основе диагноза опухоли должны лежать современные методы нейровизуализации с последующим мультидисциплинарным подходом к планированию лечения.

Несмотря на проводимое агрессивное лечение, включающее оперативное удаление опухоли и химиолучевую терапию, практически все глиомы рецидивируют. Лишь части больных при рецидиве может быть предложена повторная операция. В первую очередь это касается



Г.В. Кобяков, к.м.н., руководитель группы химиотерапии опухолей ЦНС НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

СТАНДАРТЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ И ОПЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

дозе 58-60 Гр, разделенной на разовые дозы облучения по 1,8-2 Гр, для локального облучения ложа опухоли с захватом 2-3 см вокруг него.

Однако в начале нынешнего века было проведено крупное исследование (R. Stupp и соавт., 2005 г.), ставшее достаточно заметным событием в нейроонкологии. В своей работе авторы проанализировали эффективность одновременного использования лучевой и химиотерапии с темозоломидом в сравнении с применением исключительно лучевой терапии.

В ходе исследования было продемонстрировано достоверное преимущество химиолучевой терапии с темозоломидом в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости.


Результаты данного исследования стали основанием для включения химиолучевой терапии с темозоломидом в качестве стандартного режима первой линии лечения больных глиобластомой после хирургического вмешательства в странах Евросоюза и США.

В нашей стране пока на уровне Минздрава данные стандарты не утверждены. Однако в рамках Ассоциации нейрохирургов России в 2005 году совместно с Институтом нейрохирургии

пациентов с наличием неврологических симптомов вследствие масс-эффекта, но только у отдельных больных такое лечение приводит к ограниченному увеличению выживаемости. В большинстве проведенных исследований повторные операции дополнялись лучевой и/или химиотерапией, вследствие чего эффективность оперативного лечения становится неочевидной. В исследовании F.G. Barker и соавт. (1998) медиана выживаемости оперированных больных после первого рецидива составила 36 недель, а в группе из 130 пациентов, получавших только лучевую или химиотерапию, – 23 недели. Сами авторы указывают на возможность влияния ряда субъективных факторов на решение вопроса о возможности проведения повторной операции. Возможность повторной лучевой терапии лимитирована толерантностью к ней тканей головного мозга. Опубликовано несколько исследований, в которых демонстрировалось безопасное использование фракционной радиохимиотерапии у больных с ограниченным по объему рецидивом глиобластомы, но даже среди этой группы пациентов результаты исследований в отношении эффективности лучевой терапии остаются противоречивыми. Было показано,

что медиана выживаемости больных глиобластомой, которым проводили повторную лучевую терапию, составила 26-47 недель, а уровень радионекроза не превышал 6-8%. Лучевая терапия подобного рода может проводиться пациентам в хорошем соматическом статусе, в молодом возрасте, с увеличенным интервалом времени после предшествующей лучевой терапии.

Эффективность химиотерапии при рецидивах глиобластом не высока. Считается, что она более эффективна в отношении анапластических опухолей, особенно содержащих олигодендроглиальный компонент, чем при глиобластомах. Появление таргентных препаратов дало надежду на то, что будут созданы режимы лечения, обеспечивающие баланс между эффективностью и безопасностью.

Согласно данным проведенных исследований по эффективности лечения первой и второй линий терапии глиобластом, хорошие результаты показывает использование бевацизумаба. Были получены достаточно высокие для тяжелой группы пациентов с рецидивом глиобластомы показатели 6-месячной выживаемости, существенно выше, чем в соответствующих исторических данных. 

ГЛИОБЛАСТОМА: НОВЫЕ

строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий.

Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

Гипоксия – основной элемент включения ангиогенеза, ведущий к гиперэкспрессии ангиогенных факторов, преимущественно VEGF. Повышение активности VEGF часто наблюдается при глиомах высокой степени злокачественности. Следует отметить, что плотность новообразований сосудистой сети тесно связана со степенью злокачественности опухоли и прогнозам заболевания. Сосудистая сеть при глиомах структурно и функцио-

нально дефектна, и это приводит к возникновению вазогенного отека, увеличивающего интерстициальное давление и снижающего доставку кислорода и лекарственных средств.

Известно, что глиомы относятся к числу наиболее широко васкуляризованных опухолей человека, что делает их прекрасной мишенью для ангиогенной терапии. Использование антиангиогенных препаратов облегчает доставку лекарственных средств и кислорода к опухоли, усиливая эффективность противоопухолевых препаратов.

Воздействие VEGF на рецепторы – ключевой сигнальный путь ангиогенеза при глиомах. VEGF – главный фактор, влияющий на проницаемость сосудов и выживаемость эндотелиальных клеток. Теоретическое обоснование использования антиангиогенной терапии при злокачественных глиомах состоит в следующем. Во-первых, ингибирование экспрессии VEGF с использованием антител к нему приводило в эксперименте к существующему снижению роста глиальных клеток. Во-вторых, антиангиогенная терапия может восстанавливать нормальный кровоток, уменьшать гипоксию и таким образом делать клетки более чувствительными к химио- и лучевой терапии. И, наконец, недавно были получены данные о том, что стволовые опухолевые клетки глиобластомы стимулируют ангиогенез, нуждаясь в нем для собственного развития. Таким образом, опухолевые стволовые клетки глиобластомы также становятся мишенью при использовании антиангиогенных препаратов.

Бевацизумаб (Авастин) – гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, является препаратом, ингибирующим VEGF. Так как бевацизумаб блокирует циркулирующий в плазме VEGF, а не рецептор к VEGF, препарату нет необходимости проникать через гематоэнцефалический барьер для достижения антиангиогенного эффекта. В доклинических моделях были получены



А.В. Смолин, к.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко

Глиобластома – совершенно особенная опухоль. Для нее свойственна эндотелиальная пролиферация и неоваскуляризация. Глиобластома экспрессирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по

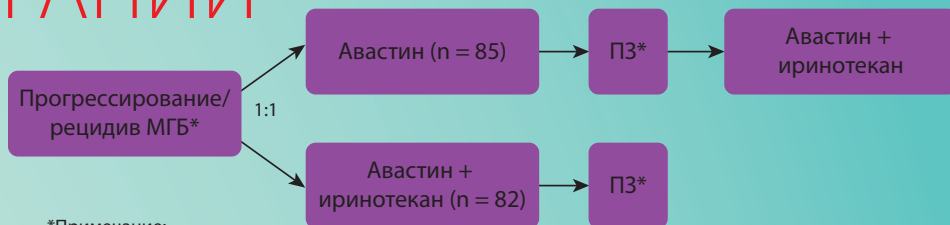


ГОРИЗОНТЫ ТЕРАПИИ

данные об эффективности Авастина при глиальных опухолях. Особое внимание следует уделить результатам исследования BRAIN, в котором эффективность Авастина в комбинации с иринотеканом изучалась у больных с рецидивом глиобластомы или прогрессированием на фоне предшествующей химиолучевой терапии (рисунок).

Согласно протоколу исследования, больные в обеих группах получали Авастин в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели. Иринотекан назначали в 1-й, 8, 22, 29-й дни 6-недельного цикла в дозе 125 или 340 мг/м² соответственно в зависимости от применения противосудорожных препаратов. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. Непосредственные результаты исследования представлены в таблице.

Исследование продемонстрировало высокую эффективность Авастина как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. По данным исследования, практически половина больных достигла PFS-6 (50,3% при комбинированной



*Примечание:
 МГБ – глиобластома
 ПЗ – прогрессирование заболевания

Рисунок. Дизайн исследования BRAIN (AVF3708g)

терапии, 42,6% при монотерапии Авастином), медиана общей выживаемости составляла 8,7 месяцев в группе комбинированного лечения и 9,2 месяца на фоне монотерапии Авастином.

В ходе исследования пациентов, ответивших на терапию Авастином, наблюдалась стабилизация или улучшение нейрокогнитивной функции. Исходно более половины больных (50,6% в группе Авастина, 52,4% в группе комбинированной терапии) систематически принимали кортикостероиды. У пациентов, с зарегистрированным полным или частичным ответом на терапию Авастином, наблюдалось длительное снижение дозы стероидов (по меньшей мере в 2 раза, минимум на половину срока лечения): у

57% – в группе Авастина и у 64% – в группе комбинированной терапии. У больных, достигших PFS-6, также наблюдалось длительное снижение дозы стероидов: у 58% – в группе Авастина и у 86% – в группе комбинированной терапии.

В целом терапия Авастином характеризовалась приемлемым профилем безопасности; введение препарата было прекращено из-за побочных эффектов только у 5% больных.

Следует рассмотреть несколько клинических случаев, наблюдаемых в Главном военном клиническом госпитале (ГВКГ) им. Н.Н. Бурденко. У пациента с диагнозом «анапластическая астроцитомы», которому в 2007 году была выполнена операция, после которой проводилась



Таблица. Эффективность Авастина в монотерапии и в комбинации с иринотеканом

Показатель	Авастин (n = 85)	Авастин + иринотекан (n = 82)	Wong и соавт, 1999 г.
Медиана ОВ*, мес. (95% ДИ*)	9,2 (8,2-10,7)	8,7 (7,8-10,9)	6,9
PFS-6, % (97,5% ДИ*)	42,6 (29,6-55,5)	50,3 (36,8-63,9)	21 (17-26)
ЧОО*, % (97,5% ДИ*)	28,2 (18,5-40,3)	37,8 (26,5-50,8)	9
Полный ответ, %	1,2	2,4	НД*
Частичный ответ, %	27,1	35,4	НД*
Медиана продолжительности ответа, мес. (95% ДИ*)	5,6 (3-5,75)	4,3 (4,14 – не достигнуто)	НД*
*Примечание: ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных			


химиолучевая терапия с темозоломидом, через 10 месяцев возник рецидив опухоли. Больному была проведена повторная операция, вторая линия химиотерапии. Однако через 2 месяца после операции возник продолженный рост опухоли. Таким образом, было назначено комбинированное лечение Авастином и иринотеканом. Через 2,5 месяца после начала терапии при контроле магнитно-резонансной томографии (МРТ) был отмечен хороший объективный ответ, частичный регресс опухоли, пациент прожил 9 месяцев до прогрессирования заболевания. Причем следует обратить внимание, что у пациента было зафиксировано отсутствие метилирования.

Следующий случай. Пациенту, поступившему в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 20 мая 2007 года с выявленной глиобластомой, после первой линии химиотерапии назначили комбинированное лечение – химиолучевую терапию с темозоломидом. На что был получен объективный ответ: практически полный регресс опухоли, зафиксированы небольшие зоны накопления с выраженным положительным клиническим улучшением у пациента. Были проведены 6 курсов химиотерапии: комбинация Авастина с иринотеканом. Пациент пошел на выздоровление, соответственно, данное лечение было остановлено, потому что мы посчитали, что этого будет

достаточно. Однако через 2 месяца после прекращения лечения возник рецидив, от которого пациент, к сожалению, вскоре погиб. Больной прожил более 6 месяцев до прогрессирования.

На основании нашего опыта можно сказать, что в настоящее время имеется возможность достижения длительной выживаемости до прогрессирования даже у больных, резистентных к стандартной химиотерапии. Мы продемонстрировали возможность эффективного использования Авастина. По нашим данным, Авастин эффективен как при глиомах (глиобластомах), так и анапластических астроцитомах.

Таким образом, Авастин эффективен в лечении больных с рецидивом глиобластомы как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом.

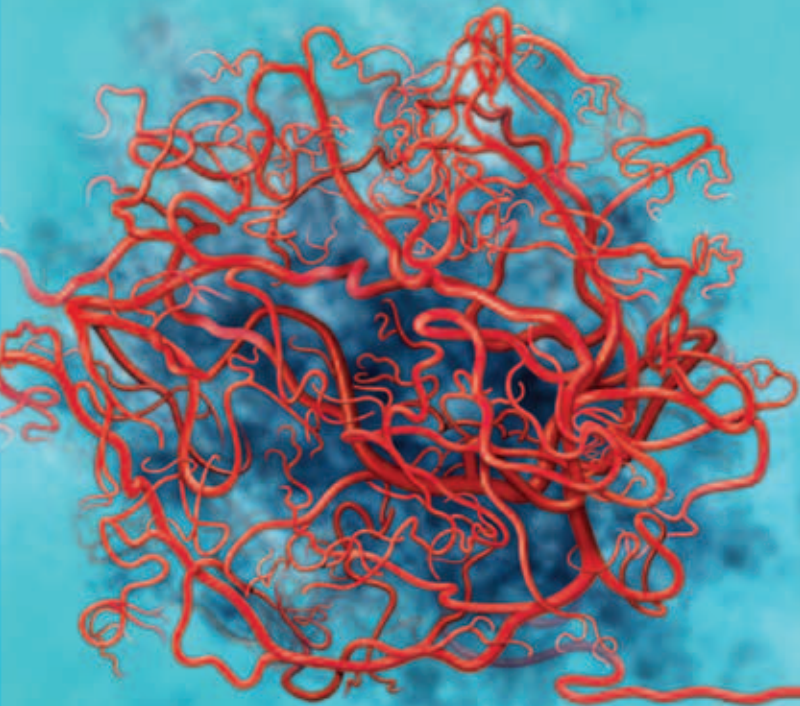
В настоящее время в России Авастин зарегистрирован в качестве препарата для лечения рецидива глиобластомы. Рекомендуется препарат назначать в дозе 10 мг/кг 1 раз в две недели либо в дозе 15 мг/кг 1 раз в три недели как в монотерапии, так и в комбинации с иринотеканом. 

Материал подготовила В. Маркова





Останови ангиогенез



Продли жизнь

Прицельная блокада VEGF

Длительный контроль
роста опухоли

Доказанная эффективность
при различных типах опухолей

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031, Москва,
Трубная площадь, д.2
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

АВАСТИН
бевацизумаб
Останови ангиогенез

РАБОТА МЕДПЕРСОНАЛА И ВРАЧИ ОБСУДИЛИ ПРОБЛЕМУ ПРОФЗАБОЛЕВАНИЙ

17 ноября в рамках XIII Российского онкологического конгресса состоялось пленарное заседание «Современные требования к безопасности окружающей среды и медперсонала при работе с опасными препаратами». Проблема, которая, очевидно, требует самого широкого обсуждения, впервые стала темой отдельного заседания. Несмотря на то что докладчики приводили много статистической информации, в ходе дискуссии неожиданно выяснилось, что как раз самой нужной статистики – той, которая позволила бы установить причинно-следственную связь между использованием конкретного препарата и развитием конкретного заболевания, – нет ни у кого.

К категории «профессиональных» традиционно относятся заболевания, в возникновении которых решающую роль играют вредные факторы производственной среды. К этим факторам относят работу со многими опасными препаратами – в частности, цитостатиками. Проблеме обеспечения безопасности персонала, работающего с этими препаратами, было посвящено одно из пленарных заседаний в рамках XIII Российского онкологического конгресса.

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ КОНТАКТЫ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ

Впервые проблема профзаболеваемости медперсонала стала темой отдельной дискуссии. Между тем, по мнению специалистов, в России этот вопрос стоит давно и остро и, соответственно, требует незамедлительного решения.

Выступление зав. лабораторией биохимии и молекулярной диагностики НИИ медицины труда РАМН проф. Людмилы Кузьминой было посвящено существующим гигиеническим нормативам.

«Современная классификация условий труда основана на принципе дифференциации отклонений параметров рабочей среды и трудового процесса от действующих гигиенических нормативов. Исходя из степени отклонения, по вредности и опасности условия труда подразделяют на четыре класса: оптимальные, допустимые, вредные и опасные. При этом вредные условия труда (3-й класс) характе-

ризуются наличием вредных факторов, уровни которых превышают гигиенические нормативы и оказывают неблагоприятное действие на организм работника и (или) его потомство», – пояснила г-жа Кузьмина.

Профессор затронула и «болезненную» тему денежных компенсаций. Основанием для их получения может служить высокая потенциальная опасность некоторых видов работ с патогенными микроорганизмами, включая возбудителей особо опасных инфекций и других инфекционных заболеваний, а также с веществами, относящимися к чрезвычайно токсичным и опасным: противоопухолевым лекарственным средствам, гормонам, антибиотикам. При этом условия труда работников, занятых в производстве противоопухолевых препаратов, а также медицинского персонала онкологических учреждений, использующего эти препараты, априори относят к самой высокой степени вредности (класс 3.4), при которой, согласно принятому определению данного класса, могут возникать тяжелые формы профессиональных заболеваний, в том числе с потерей общей трудоспособности, отмечается значительный рост числа хронических заболеваний и высокие уровни заболеваемости с временной утратой трудоспособности». Актуальность проблемы подтверждается также статистическими данными по заболеваемости.

В докладе прозвучали сравнительные данные частоты заболеваемо-

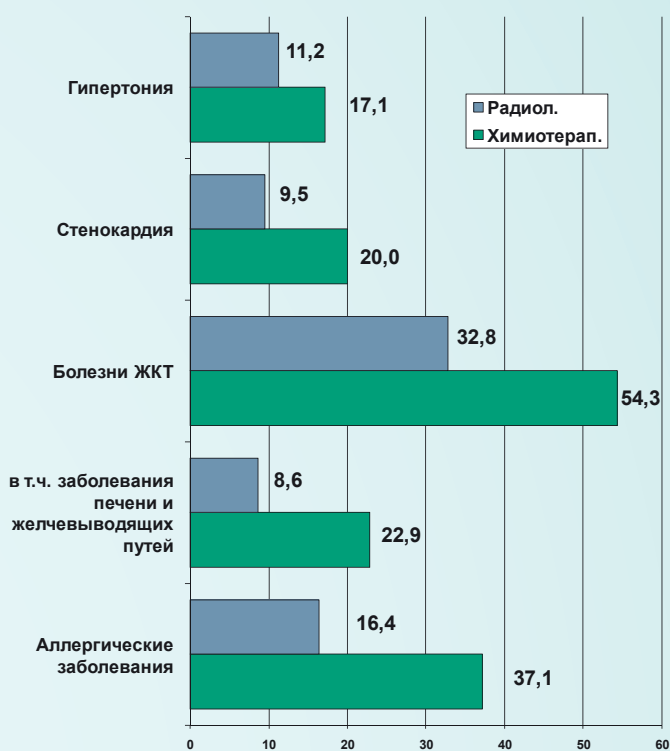


Выступление Людмилы Кузьминой было посвящено существующим гигиеническим нормативам условий труда



Изабелла Храпунова рассказала о комплексе профилактических мероприятий, необходимых при производственном контакте с цитостатиками


ОПАСНА, И ТРУДНА



Источник: «Меры по профилактике нарушений состояния здоровья медицинского персонала при работе с цитостатиками», Н. И. Измерова, Л. П. Кузьмина

Рисунок 1. Частота заболеваний среди врачей, контактирующих с цитостатиками (на 100 опрошенных)

сти врачей, связанных по работе с цитостатиками. Среди медсестер тех же отделений картина была аналогична, при этом докладчиком было отмечено, что на протяжении ряда лет по числу профессиональных заболеваний профессия медицинской сестры устойчиво занимает 1-2-е место. Рассказывая о технике безопасности при работе с цитостатиками, проф. Кузьмина перечислила необходимые средства индивидуальной защиты, среди которых одноразовые халаты, маски, щитки, специальные химиотерапевтические перчатки и шапочки, а также отдельно остановилась на необходимости использования новых защитных средств: «В настоящее время большинство изделий, представленных на рынке, являются открытыми системами. Их применение сопряжено с возможностью воздействия

опасных лекарственных средств, а также с риском получить раны от острых медицинских предметов, игл». Профессор рекомендовала использовать «закрытые» системы и дала им определение: «Герметичная система, препятствующая выходу паров, аэрозолей и жидкостей при приготовлении и введении опасных веществ. Система должна быть универсальной, позволять смешивать и вводить препараты с использованием стандартных мешков для внутривенных вливаний, флаконов и шприцев». Значительную часть своего выступления зав. отделом гигиены ЛПУ Роспотребнадзора Москвы, докт. мед. наук Изабелла Храпунова посвятила рассказу о комплексе профилактических мероприятий, необходимых при производственном контакте с цитостатиками. В частности, она подчеркнула, 

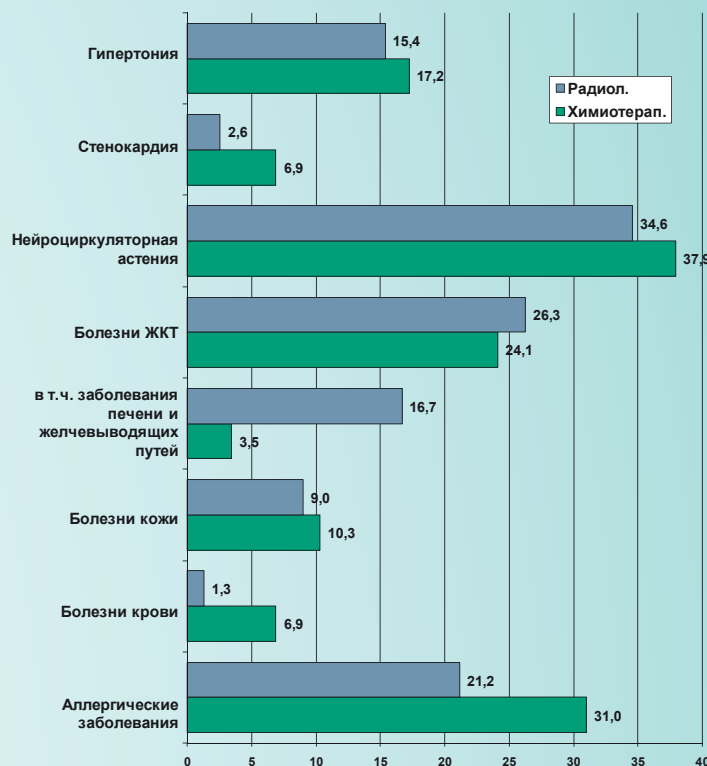
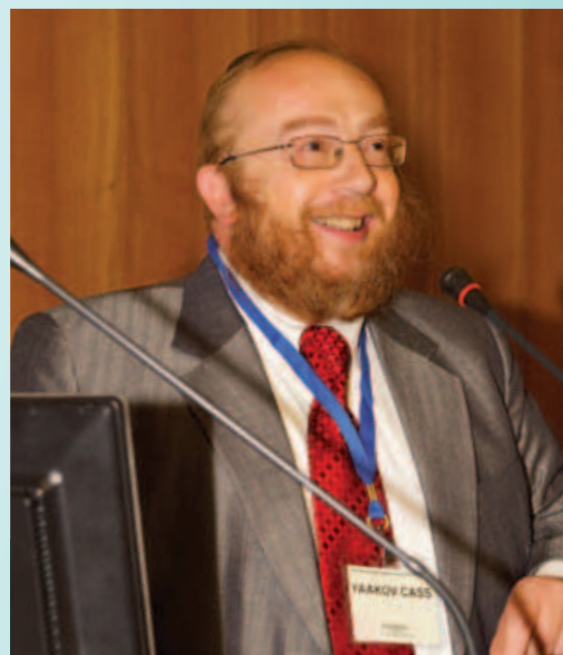


Рисунок 2. Частота заболеваний среди медсестер, контактирующих с цитостатиками (на 100 опрошенных)



Яков Касс подробно рассказал об особенностях «закрытых систем»



Ирина Наделяева: «С заболеваемостью персонала тесно связана проблема эргономики пространства»

что процедурный кабинет должен быть площадью не менее 12 м², он должен быть оборудован вытяжным шкафом с самостоятельным вытяжным каналом, отдельным от основного, холодильником и шкафами для хранения лекарств и инструментов. Отделка стен не должна допускать адсорбции вредных веществ. Изабелла Храпунова согласилась с проф. Л.П. Кузьминой, что необходимо внедрять рациональные медицинские технологии, в том числе «закрытые» системы для приготовления и введения ле-



Сергей Гуртов выразил озабоченность тем, что отсутствует официальная информация о том, какие цитостатики представляют наибольший риск развития у медперсонала тяжелых патологий

карственных средств. Кроме того, она уделила внимание проблеме обезвреживания и утилизации медицинских отходов. Цитостатики относятся к отходам класса «Г» и подлежат сжиганию по договору с организацией, имеющей лицензию на сбор, транспортировку и уничтожение опасных отходов.

В заключение своего выступления г-жа Храпунова вновь призвала слушателей соблюдать технику безопасности: «Даже если кабинет оборудован по последнему слову техники, не стоит забывать о правилах личной гигиены и средствах индивидуальной защиты».

«ЗАКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ»: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Большинство специалистов, присутствовавших на заседании, были убеждены в том, что сведения о вредности использования противоопухолевых препаратов неоспоримы. Яков Касс, главный региональный фармацевт Министерства здравоохранения Израиля, в своем выступлении попытался оценить роль закрытых систем в сокращении экспозиции к химиотерапевтическим средствам – в частности, к цитостатикам. Израильский фармацевт углубился в историю проблемы. Он рассказал, что на Западе, в отличие от России, приготовлением цитостатиков занимаются не врачи и медсестры, а фармацевты, и делают они это в специальных аптеках, оснащенных всем необходимым оборудованием для безопасности персонала. Долгое время работа строилась на принципе ALARA, который гласил, что загрязнение должно быть снижено настолько, насколько это возможно, – что сегодня многим исследователям и самому господину Кассу представляется ненаучной и эмпирической идеей. «В течение многих лет преобладала точка зрения, что и препараты, и использующий их человек защищены в максимально возможной степени, а значит, что-либо улучшать уже просто некуда или почти некуда!» «Опасность цитотоксических препаратов всегда предполагалась, но проблема заключалась в том, что увидеть или понюхать пресловутую мутаген-

ность, тератогенность и канцерогенность, увы, было невозможно». Ситуация же на практике, по словам Якова Касса, была близка к катастрофической. Несмотря на строгие требования безопасности, принятые в Европейском Союзе, при проверках европейских больниц следы загрязнения цитотоксическими препаратами обнаруживались практически везде: в больничных аптеках, в вытяжных шкафах для приготовления растворов для внутривенного введения и в больничных палатах. В США ситуация была не лучше – пробы-мазки, взятые в американских больницах, показали, что в двух из трех лечебных учреждений обращение с препаратом сопровождалось «загрязнением», а экспозиция персонала превышала европейские показатели. «Ознакомившись с данными этих исследований, специалисты Национального института по охране труда и промышленной гигиене (NIOSH) пришли к категоричному заключению, что существующие способы предотвращения загрязнения окружающей среды и экспозиции персонала к цитотоксическим препаратам «недостаточны». Медикам было рекомендовано использовать защитные устройства – «закрытые» системы для переноса препарата из первичной упаковки в устройства для вливания – инфузионные мешки, бутылочки или насосы для инфузий». Определение, данное NIOSH «закрытым» системам, звучит так: «Устройство для переноса препарата, которое механически предотвращает попадание контаминантов окружающей среды в систему и утечку концентраций опасного препарата или его паров за пределы системы».

Яков Касс подробно рассказал об особенностях «закрытых» систем, представленных на западных рынках: «В настоящее время есть четыре основных устройства, каждый из которых описывается как «закрытая система» – это «Фасил» (Carmel Pharma), «Тевадаптор» (Teva Medical), «Аларис Смартсайт» (Cardinal Health) и «Клейв» (ICU Medical Inc.). Перечисленные системы заметно отличаются друг от друга по способу, которым они пы-





**Ваша
безопасность —
наша забота**

TEVADAPTOR[®]

Безопасность и простота в одном движении





Эдуард Возный: «Российские ЛПУ нуждаются не только в современном оборудовании, но и в обучении персонала»

таются «удержать» опасные вещества. К примеру, система «Фасил» для предотвращения утечки препарата и выхода аэрозолей и паров в окружающую среду использует двойные мембраны и камеру выравнивания давления. Система «Тевадаптор» помимо того, что также предотвращает выход вредных па-



Рустем Хасанов поделился опытом снижения профзаболеваемости в Татарстане

ров и аэрозолей во внешнюю среду, еще и сохраняет стерильность самого препарата. Более того, устройство предохраняет медиков от ран, которые можно получить в результате укола иглой».

Представитель израильского Минздрава напомнил, что при выборе устройства помимо эффективности нужно учитывать и такие критерии, как простота и удобство использования и, конечно же, стоимость.

ДЕНЬГИ или ДИСЦИПЛИНА

От мировых стандартов работы с опасными препаратами участники симпозиума главно перешли к отечественным реалиям. В дискуссионной части особый интерес вызвало обсуждение статистической проблемы. По мнению большинства специалистов, в России до сих пор нет достоверных данных по заболеваемости персонала.

Как следствие, создается парадоксальная ситуация, когда врачам и чиновникам, изучающим проблему заболеваемости медперсонала российских больниц и клиник, приходится пользоваться данными иностранных научных институтов. «У нас действительно нет специальной статистики заболеваемости персонала не только относительно химиотерапии и онкологии, но и по другим специальностям, в частности радиологии, рентгенологии и хирургии, – отметила начальник научно-координационного отдела НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Ирина Надеяева. – У нас с большим трудом заболевание признается профессиональным, поскольку это влечет за собой признание инвалидности и выплату денежной компенсации».

Главный научный сотрудник РОНЦ Сергей Гуторов выразил озабоченность тем, что у нас отсутствует официальная информация о том, какие цитостатики представляют наибольший риск развития у медперсонала тяжелых патологий, в том числе онкологических. Существующие гигиенические нормативы (ГН 1.1 725-98 с изменениями 2004 г.) приводят перечень ЛС как с доказанной, так и вероятной

для человека канцерогенностью, среди которых такие широко применяемые в ежедневной практике химиотерапевтов препараты, как: доксорубин, циклофосамид, тамоксифен, этопозид, цисплатин, винкристин и др. Однако за последние пять лет арсенал противоопухолевых средств существенно расширился, появились таргетные препараты, моноклональные антитела, что, в свою очередь, требует пересмотра и расширения действующего списка.

Вопрос о том, чего же не хватает отечественной медицине для эффективной работы по снижению рисков заболеваемости, вызвал горячую полемику. С одной стороны, существует проблема финансирования – в больницах не хватает средств даже на спецодежду, не говоря уже о закупке дорогостоящего оборудования. Согласно нормативам, каждое новое разведение цитостатика должно происходить в одноразовом халате. На практике же, как отметили сами участники дискуссии, они просто не выдаются, и медперсоналу приходится пользоваться одним и тем же халатом многократно и при этом стирать его дома, что категорически недопустимо, потому что, согласно уже упомянутым нормативам, предметы личной защиты должны собираться и утилизироваться особым образом и только организациями, имеющими на то специальную лицензию.

По мнению проф. Эдуарда Возного, зав. отделения химиотерапии ГКБ № 57, обойтись одними «техническими» мерами не получится – российские ЛПУ нуждаются не только в современном оборудовании, но и в обучении персонала. Претворить все это в жизнь мешают как финансовые, так и организационные проблемы». Профессор напомнил о том, что снижение заболеваемости персонала является частью другой стратегической задачи – удержать в профессии ценных медицинских специалистов. С ним согласился зам. главного врача по химиотерапии онкологического диспансера №1, д.м.н., профессор Борисов В.И., отметив, как трудно сегодня найти,

обучить, защитить и удержать квалифицированные кадры.

Директор приволжского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Рустем Хасанов поделился опытом снижения профзаболеваемости в отдельно взятом субъекте федерации: «Я могу сказать, что в Татарстане выстроена система шагов, ведущих к безопасности профессиональных медицинских работников – для решения этих задач создан целый институт. Кроме того, работают надзорные органы – от них в Татарстане не отмахиваются. Роспотребнадзор, Росздравнадзор занимают активную позицию и не безмолвствуют, иногда не знаешь, куда от этих надзоров деваться. Кроме того, я должен отдать должное и Правительству Татарстана и Министерству здравоохранения, между которыми в очень тесном контакте происходит сотрудничество. При этом целью ставится не просто «ублажить» контролирурующие органы, а добиться реального улучшения ситуации».

По мнению зам. директора по научной работе НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, д.м.н., профессора Сергея Тюляндина, при каждом лицензировании необходимо обращать внимание на то, соблюдаются ли правила работы с цитостатиками. Он также добавил: «Если главные врачи будут четко знать, что для получения лицензии необходимо, чтобы лечебное учреждение соответствовало определенным требованиям, то тогда мы наконец-то сдвинем ситуацию с мертвой точки. Для рентгенодиагностической техники, например, существуют четкие правила. К сожалению, для противоопухолевых препаратов правила разработаны очень неясные и нестрогие».

«БЫТОВОЕ» ЗАКУЛИСЬЕ

Дискуссия какое-то время продолжалась и после официального закрытия заседания – в кулуарах обсуждались бытовые проблемы. «С заболеваемостью персонала тесно связана проблема эргономики пространства, – говорила Ирина

Наделяева. – Администрации больниц очень сложно соблюдать условия, прописанные в строительных нормах и правилах. Все эти СНИПы разработаны в 1990-х годах, а больницы построены в 1950-х. В наших клиниках в буквальном смысле неудобно работать!» И действительно, вентиляция, необходимая для правильной работы вытяжных шкафов, раньше просто инженерно не была предусмотрена.

Обсуждая итоги, участники сошлись во мнении, что сам факт проведения подобного заседания не может не радовать. Проблеме профзаболеваемости медсотрудников, по их словам, уделяется незаслуженно мало внимания. «Необходима постоянная дискуссия между практикующими онкологами, гигиенистами и контролирующими органами, чтобы разработать наконец-то новые правила по соблюдению мер безопасности при работе с противоопухолевыми препаратами», – резюмировал проф. Сергей Тюляндин. **ЕФ**

Кирилл Седов

«Фармацевтический вестник»
№ 41 (573) 15 декабря 2009 г.



Василий Борисов отметил, как трудно найти, обучить, защитить и удержать квалифицированные кадры



Сергей Тюляндин: «Необходима постоянная дискуссия между практикующими онкологами, гигиенистами и контролирующими органами»



Александр Петров: «Главное —

За последние 10 лет рост онкологической заболеваемости в Нижегородской области составил 14,3%. Однако за 5 лет показатель одногодичной летальности снизился на 3%, а 5-летняя выживаемость – практически на 1%.

О достижениях и трудностях организации онкологической помощи в интервью нашему региональному корреспонденту Татьяне Кокиной-Славиной рассказал главный онколог министерства здравоохранения Нижегородской области, главный врач Онкологического диспансера Нижнего Новгорода, кандидат медицинских наук Александр Борисович Петров.

Александр Борисович, как менялся показатель заболеваемости в регионе в последние годы?

В 2009 году по области было зарегистрировано 12 608 больных с впервые установленным злокачественным новообразованием. Таким образом, по сравнению с 2008 годом показатель онкологической заболеваемости увеличился на 0,8%. Среди положительных тенденций можно отметить снижение заболеваемости среди детей до 14 лет на 11,4%. Показатель на 100 000 населения составил 406,07 (по РФ – 341,55). Всего за последнее десятилетие онкологическая заболеваемость в регионе выросла на 14,3%.

Какие заболевания чаще всего поражают нижегородцев?

Первое место (11,41%) занимает рак легкого, второе (10,32%) – молочной железы, третье (10,02%) – кожи, четвертое (9,37%) – желудка, пятое (6,74%) – ободочной кишки. В структуре заболеваемости среди мужчин первое место занимает рак легкого (20,56%), второе место – рак желудка (10,52%), третье место – предстательной железы (8,77%). Женщин чаще поражают рак молочной железы (19,06%), кожи (12,16%) и желудка (8,43%).

Александр Борисович, согласно статистическим данным прошлых лет, кто больше подвержен риску заболевания раком – мужчины или женщины?

Среди заболевших выявлено 46,6% мужчин и 53,4% женщин. Заболеваемость женского населения составила 393,66 на 100 000 женского населения (по России – 339,6), мужского – 421,27 (по России – 343,9). Характерно, что

среди заболевших было 78,7% городских жителей. Доля лиц старше 50 лет составила 86,3%.

По патологиям каких локализаций наблюдается особенно выраженный рост?

В 2009 году на 14,1% выросла заболеваемость меланомой кожи, на 12,3% – раком шейки матки, на 12,3% – раком печени, на 12,4% – раком почки, на 7,9% – раком поджелудочной железы, на 7,5% – раком щитовидной железы, на 5,4% – раком ободочной кишки, на 3,7% – раком прямой кишки, на 3% – раком тела матки, на 2,2% – раком молочной железы. С облегчением можно отметить, что в минувшем году существенно замедлился галолирующий темп заболеваемости раком печени, предстательной железы, щитовидной железы, поджелудочной железы, головного мозга и почки.

По каким видам рака отмечено снижение заболеваемости?

Действительно, в 2009 году мы регистрируем падение заболеваемости раком губы (30,6%), пищевода (18,4%), желудка (20%), легкого (9,5%), гортани (на 6,6%).

Какая часть больных выявляется уже с запущенным процессом?

В 2009 году Нижегородской области удельный вес больных со злокачественными новообразованиями, выявленными уже при наличии отдаленных метастазов, составил 22,09% (по России – 22,8%). Наиболее высока частота выявления больных с запущенной стадией опухолевого процесса таких локализаций, как желудок (41,74%), ободочная кишка (30,59%), прямая

кишка (22,97%), пищевод (24,52%), легкое (26,41%), яичники (22,4%). Поражает уровень запущенности при визуальных локализациях рака – 34% (по России – 34,6%). Крайне высокие цифры запущенности мы видим при раке прямой кишки (76,7%), молочной железы (40,3%), шейки матки (42,3%). В связи с этим хотелось бы подчеркнуть, что раннее выявление опухолей – прерогатива, в первую очередь, общей лечебной сети, а не специализированных учреждений.

Александр Борисович, каковы показатели летальности в регионе?

Наиболее достоверным показателем качества лечебно-диагностической деятельности лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) является показатель одногодичной летальности. В 2009 году умерло, не прожив года с момента установления диагноза, 4459 человек, что составило 35,2% (по России – 29,9%). Наиболее высока одногодичная летальность при злокачественных новообразованиях пищевода (72,73%), желудка (61,75%), легкого (56,97%), ободочной кишки (39,83%), прямой кишки (35,68%), полости рта и глотки (42,21%). Эти достаточно высокие показатели свидетельствуют о низком уровне диагностики, недостатках в проведении профилактических мероприятий, недостаточной подготовке врачей общей лечебной сети по вопросам онкологии. Соотношение показателей одногодичной летальности (35,2%) и запущенности (22,09%) свидетельствуют о весьма высокой частоте клинических ошибок в оценке распространенности опухолевого процесса. Между тем наблюдается и положи-

Выявить рак на ранних стадиях»

тельная динамика. За последние 8 лет показатель одногодичной летальности снизился с 42,8% до 35,2%, а 5-летняя выживаемость составляет 54,3% (по России – 50,4%).

Тем не менее в 2008 году от злокачественных новообразований умерло 7066 человек – это на 0,4% меньше, чем в предыдущем году. В структуре онкологической смертности первое место занимает рак легкого, далее идут рак желудка, молочной железы, ободочной и прямой кишки.

Сколько онкологических коек функционирует в Нижегородской области и достаточно ли этого количества?

Сеть онкологических учреждений в области представлена областным онкологическим диспансером на 584 койки (головное учреждение – 239, из них 105 – онкологических, 109 – радиологических, 25 – торакальных, 6 – реанимационных). В онкоотделениях по области насчитывается следующее количество коек: в Арзамасском – 30, Павловском – 54. Таким образом, специализированную онкологическую помощь в Нижегородской области оказывают на 869 койках. Из них 675 – онкологического профиля, 194 – радиологического. Норматив онкологического коечного фонда составляет 4 на 10 000 населения (данные VII Съезда онкологов России, Москва, 2009 год). Таким образом дефицит коечного фонда онкологической службы составляет 437 коек.

Оказывается ли онкологическая помощь в непрофильных медучреждениях?

Действительно, ЛПУ общего профиля функционирует 161 онкологическая койка. Но надо признать, что больные, проходящие лечение в ЛПУ общего профиля – а их 44%, – не могут получить комбинированные и комплексные методы лечения, поскольку учреждения не имеют для этого возможностей. Поэтому лечение в непрофильных стационарах зачастую дает худший результат. Если больной с раком желудка оперируется в стационаре общего профиля, то 5-летняя выживаемость

составляет 25%. Если же пациента оперирует хирург-онколог, то это уже 63%. Дело в том, что хирурги общего профиля оперируют строго зону опухоли, как, например, при язвенной болезни. Если же оперируем мы, то убираем больший объем органа и, мало того, те участки, где, по нашим прогнозам, могут быть метастазы. В специализированных учреждениях объем лечения шире, и это дает лучшие результаты.

Как организована работа с онкобольными в сельских условиях?

По области работает 34 онкокабинета. К сожалению, амбулаторный онкологический прием не организован в 17 районах.

Александр Борисович, расскажите, пожалуйста, сколько онкологов работает в учреждениях области и каков их квалификационный уровень?

106 онкологов, из которых 36 имеют высшую категорию, 9 – первую, 2 – вторую. Из 29 радиологов высшую категорию имеет 6 человек, первую – 2. Также в области трудятся 6 детских онкологов, четверо из которых – специалисты высшей категории. Однако обеспеченность онкологами недостаточна. Она составляет 0,3 на 10 000 населения (показатель по России – 0,4), врачами-радиологами – 0,08 (по России – 0,1). Кроме того, в ряде районов области онкологический прием ведут врачи, не имеющие первичной специализации и сертификата по онкологии.

Какие методы лечения злокачественных новообразований чаще всего используются в Нижегородской области?

Как и прежде, наиболее часто используется хирургический метод (в 53,9% случаев), комбинированный или комплексный (27,9%), лучевой (8,2%), лекарственный (7,5%), химиолучевой – 2,5%.

Вы довольны уровнем оснащенности нижегородских онкодиспансеров?

Сегодня ни один из нижегородских диспансеров не располагает современ-

ным диагностическим оборудованием. У нас нет ни одного компьютерного томографа. Устарела эндоскопическая техника, ультразвуковое и операционное оборудование. Сейчас мы работаем над тем, чтобы Нижегородскую область включили в Федеральную программу «Здоровье», в рамках которой в регионы поступает современное оборудование. К сожалению, на 2010 год Нижегородская область в программу не включена.

Есть и другая серьезная проблема. В таком крупном регионе, как Нижегородская область, до сих пор нет ни онкогинекологического, ни онкоурологического отделения. Между тем наука шагнула далеко вперед, и если раньше онколог общего профиля принимал всех пациентов, то сейчас ведение больных с патологиями разной локализации настолько принципиально отличается, что требует более узкой специализации онколога. Допустим, врач, специализирующийся на опухолях головы и шеи, должен иметь серьезную подготовку по лечению ЛОР-патологий, обладать стоматологическими знаниями. Пока у нас есть только следующие узкоспециализированные отделения: радиологическое (лучевые методы лечения), химиотерапевтическое и торакальное (лечение опухолей грудной клетки, средостения, легких). Остальные отделения монопрофильные – общей онкологии.

Александр Борисович, внедряются ли в Нижегородской области новые методы диагностики и лечения?

В настоящее время появилось новое поколение лучевых аппаратов, имеющих возможность прицельно подводить дозу лучевой терапии прямо в опухоль, минимизируя поражения здоровых тканей. Аппарат дает возможность более эффективно лечить опухоли головного мозга, средостения, глубоких локализаций. К сожалению, пока о таком аппарате мы только мечтаем.

Сегодня мы можем после операции детально исследовать структуру опухолевой клетки, что позволяет индивидуально подбирать лечение.



Таргетные препараты – новое поколение лекарственных средств – характеризуются узконаправленным действием, «атакуют» определенную мишень. При некоторых опухолях – лимфома, лимфогранулематоз – лекарственное лечение является основным, и в ряде случаев современные препараты позволяют добиться полного излечения. Единственный минус – они крайне дорогостоящие.

Получается, что пациенту приходится приобретать их за свой счет?

Нет. Существуют разные формы финансирования. Пациенты, которые получают лечение в стационаре, финансируются за счет средств учреждения из разных источников: бюджета ОМС. Кроме того, существуют государственные программы в виде дополнительного обеспечения лекарствами пациентов за счет средств федерального бюджета. Есть и региональная программа дополнительного лекарственного обеспечения.

Почему же так много говорят о том, что онкологическое лечение обходится больному очень дорого?

Базовое лечение – лучевая, химиотерапия – сопровождается серьезными побочными эффектами. Существует огромная линейка возможностей оказывать сопутствующую терапию, чтобы минимизировать эти побочные эффекты. Но в полном объеме на это средств никогда не хватает. Сегодня в мире не существует ни одного государства, которое бы на 100% на современном уровне обеспечивало лечение онкологического больного с включением сопутствующей терапии. Кроме того, бывают ситуации, когда пациенты настаивают на назначении препаратов, не входящих в стандарты лечения. Поэтому, если больной желает получать другие виды лечения и диагностики, эти услуги оказываются ему на платной основе.

В российском здравоохранении началось возрождение профилактических осмотров. Как Вы оцениваете их эффект?

Как сугубо положительный. В 2009 году в ходе целевых профосмотров мы выявили 1403 онкобольных, что составило 11,13% от количества больных с впервые установленным диагнозом.

Преимущественно на профосмотрах диагностируются опухоли шейки матки, легкого, нижней губы, молочной железы, кожи и щитовидной железы. Когда в середине 90-х годов закрылись многие смотровые кабинеты, перестали функционировать передвижные флюорографические установки, опять «подняла голову» туберкулез, стало выявляться больше запущенного рака легких. Не секрет, что эффективность лечения и наши терапевтические возможности напрямую связаны с исходной стадией заболевания. Поэтому наша основная задача – выявить на ранних стадиях максимальное количество пациентов. Кроме того, если сравнивать стоимость лечения больного на ранней стадии и запущенного пациента – получается колоссальная разница.

В последнее время обсуждается низкий уровень онкологической настроженности врачей-терапевтов. Проблема действительно существует?

К сожалению, это так. Уверен, что формирование онкологической настроженности должно начинаться еще при получении будущим врачом базового образования. Впоследствии врачам всех квалификаций необходимо проходить периодические циклы усовершенствования, на которых они получали хотя бы базовые знания по онкологии. Другая проблема – огромный поток посетителей у участкового терапевта. Врач попросту не имеет времени, чтобы сосредоточиться на больном. Нас больше всего тревожит не запущенность каких-то сложных, глубинных форм, которые не являются основными в структуре заболеваемости (например, патологии поджелудочной железы, забрюшинных структур). Беспокоит запущенная заболеваемость так называемых визуальных локализаций, для диагностики которых не требуется ничего, кроме осмотра. Часто врачу достаточно пальпаторно обследовать молочную железу, чтобы поставить диагноз, не прибегая больше ни к какому методу исследования. Достаточно осмотра специалиста (на основе мазка), чтобы выявить рак шейки матки. Достаточно рентгеновского снимка грудной клетки, чтобы диагностировать рак легких. Достаточно пальцевого исследования прямой кишки для того, чтобы поставить диагноз рака прямой кишки. Но у нас в стране никогда не существовало мужских смотровых кабинетов,

необходимых для диагностики рака прямой кишки и предстательной железы.

Диагноз «рак» часто звучит как приговор. Ведете ли вы психотерапевтическую работу с больными и их близкими?


Мы считаем, что такая структура в штате онкодиспансера совершенно необходима. Для успеха лечения нам нужно убедить пациента, что ситуация не фатальная, что результат во многом зависит от его психологического, эмоционального настроя. Совершенно четко прослеживается тенденция, что у оптимистов, «бойцов» результаты лечения намного выше, чем у депрессивно настроенных пациентов. Но, к сожалению, иметь в штате постоянно действующего психолога у нас нет возможности. Сейчас в структуре диспансера работает подходящий психолог, услуги которого оплачивает один благотворительный фонд.

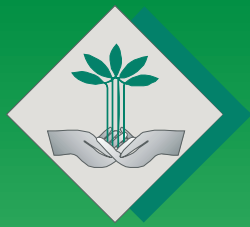
Александр Борисович, Вы говорите человеку, чем он болен?

Врачи общей практики, как правило, придерживаются старой традиции: скрывать от больного истинный диагноз. Но нам очень тяжело работать с такими пациентами. Получается, что их лечили якобы от язвы желудка, а потом отправляют к нам на химиотерапию. Естественно, у больных возникают вопросы.

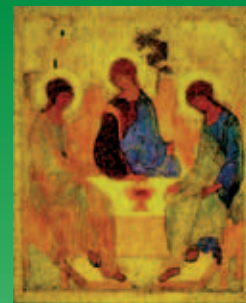
Я уверен: человек должен знать, чем он болен, чтобы серьезно относиться к лечению. Например, не отказываться от химиотерапии, которая дает хорошие ремиссии. Порой приходится сталкиваться с полнейшим непониманием важности лечения.

Александр Борисович, какие Вы можете назвать примеры, в которых пациенту и врачу удалось справиться с раком?

У нас до сих пор наблюдаются пациенты, которых мы оперировали в 1987 году по поводу рака желудка. По раку прямой кишки есть больные, которые стойко излечились после операции в 1984 году. Даже при запущенных формах рака иной раз удается существенно продлить жизнь. Мне вспоминается пациентка с раком прямой кишки IV стадии. По всем прогнозам, она не должна была прожить больше года. Однако она прожила четыре. Это хороший результат. 



XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последиplomного образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: 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 (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия 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» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

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»



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

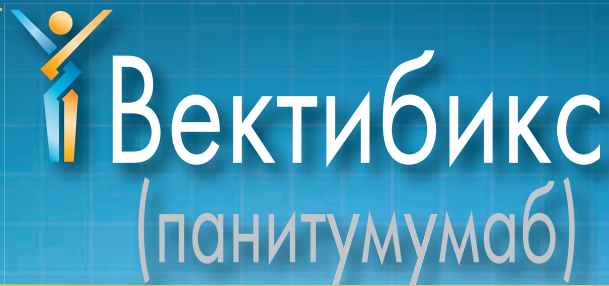
5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».





Вектибикс (панитумумаб)

Первое и единственное 100% человеческое моноклональное антитело к EGFR у больных с мКРР* и немутированным (дикого типа) геном KRAS

**Направленное действие
Уверенный выбор
Потому что важен
каждый день**

* мКРР: метастатический колоректальный рак

Вектибикс показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с EGFR-экспрессирующим метастатическим колоректальным раком с диким типом KRAS при прогрессировании после (или на фоне) терапии фторипиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом.

AMGEN[®]

ООО «Амджен»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
Тел: +7 (495) 641 18 68
Факс: +7 (495) 641 18 72

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Нутриэн

ИММУН



Специализированная полноценная гиперкалорийная (1,25 ккал/1мл) смесь, содержащая глутамин, аргинин, ω -3 жирные кислоты для лечебного питания детей старше 3-х лет и взрослых в критических состояниях, при метаболическом стрессе и нарушении иммунного статуса. Используется в виде напитка, энтерального зондового питания или в дополнение к диетическому питанию. Длительное время может применяться как единственный источник питания. Не содержит лактозу, глютен, холестерин, пурины.

Показания к применению

- иммунодефицитные состояния;
- недостаточность питания при онкологических заболеваниях, при проведении химио- и лучевой терапии;
- гнойно-септические состояния (инфекция, сепсис, гнойные осложнения хирургических вмешательств, гнойные поражения мягких тканей);
- хронические воспалительные заболевания;
- пред- и послеоперационный период при хирургических вмешательствах большого объема;
- полиорганная недостаточность;
- критические состояния (больные отделений реанимации и интенсивной терапии);
- гиперметаболизм (гиперкатаболизм);
- питательная недостаточность с повышенной потребностью в энергии и белке;
- осложнения химио- и лучевой терапии (стоматиты, мукозиты, энтериты и т.д.);
- невозможность или отказ принимать пищу, потеря аппетита, анорексия;
- кахексия опухолевой природы;
- травма: черепно-мозговая, ожоговая, сочетанная, челюстно-лицевая.



стандарт



стандарт
с дополнительным аргинином



пульмо



элементаль



фтизисо



диабет



остео



гепато



нефро

Бесплатная «горячая линия»:
8-800-100-40-73; 8-800-700-40-73

Изготовитель: предприятие
Группы Компаний Нутритек
ЗАО «Компания «Нутритек»,
143500, Россия, Московская
область, г. Истра, ул.
Московская, 52.
Тел. / факс: (495) 730-40-73
www.nutritek.ru

Разработано совместно с НИИ питания РАМН.
Рекомендовано Российской ассоциацией парентерального и энтерального питания.