

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 3
июнь 2007

Тромботические осложнения в онкологии

Лечение диссеминированного рака желудка

Терапия В-клеточного хронического лимфолейкоза

ТЕМА НОМЕРА:

рак молочной железы

Каждое мгновение жизни бесценно...



 **ТАКСОТЕР**[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ

От исследований к практике

Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция),
зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

Всероссийский национальный форум «ЗДОРОВЬЕ или ТАБАК»

28 – 29 мая 2007 г., Москва, Российская Федерация



ОРГАНИЗАТОР

Государственная Дума Российской Федерации

при поддержке

- Всемирный Банк
- Всемирная Организация Здравоохранения
- Общественная палата
- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Министерство культуры и массовых коммуникаций Российской Федерации
- Российская Академия Медицинских Наук
- Правительство Москвы
- Комитет здравоохранения Правительства г. Санкт-Петербурга
- Альянс Рамочной Конвенции
- Американское Противораковое Общество
- Российско-американский альянс по онкологии
- Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева
- Научно-исследовательский институт гигиены детей и подростков
- Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН
- Государственный научно-исследовательский институт профилактической медицины
- Научно-исследовательский институт пульмонологии
- Национальный Институт Рака США
- Онкологический Центр Фокс Чейз, США
- Онкологический Центр Гринбаум Университета Мэриленда
- Открытый Институт Здоровья
- Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни»

Web-сайт: www.antitabak.ru

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

академик РАМН Николай Федорович ГЕРАСИМЕНКО,

Заместитель председателя комитета по охране здоровья
Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации

ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ

проф. Галина Михайловна САХАРОВА,

Заместитель директора по научной работе НИИ Пульмонологии МЗСР РФ

проф. Лев Вадимович ДЕМИДОВ,

Руководитель международного отдела

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

КООРДИНАТОР

Сомасундарам СУБРАМАНИАН

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Официальные языки: русский и английский

ПРОГРАММА

28 мая 2007 г. (гостиница «Рэдиссон-Славянская»)

ТОРЖЕСТВЕННОЕ ОТКРЫТИЕ И ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

09:00-10:00 Регистрация участников

10:00-11:00 Торжественное открытие. Приветствия

Б. В. Грызлов – Председатель Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации. Администрация Президента РФ. Правительство РФ

Ю. М. Лужков – Мэр г. Москвы

W. Burns – Чрезвычайный и полномочный посол США в России

А. С. Соколов – Министр культуры и массовых коммуникаций РФ

В. И. Стародубов – Заместитель министра здравоохранения и социального развития РФ

В. А. Фетисов – руководитель Федерального агентства по физической культуре и спорту

Л. А. Бокерия – председатель комиссии Общественной палаты

М. И. Давыдов – Президент Российской академии медицинских наук

Представитель ВОЗ. Представитель конгресса США

11:00-14:00 Пленарное заседание

11:50-12:10 Кофе-брейк

14:00-15:00 Обед

(14:00-14:30) Пресс-конференция

15:00-18:00 Продолжение пленарного заседания.

Выступления участников Форума

16:00-16:20 Кофе-брейк

17:35-18:00 Закрытие Форума.

Принятие Московской декларации по борьбе с курением

29 мая 2007 г. (гостиница «Рэдиссон-Славянская»)

КРУГЛЫЕ СТОЛЫ – СЕМИНАРЫ

Темы обсуждения:

1. Законодательство по контролю производства и потребления табака в России
2. Экономические потери, связанные с потреблением табака в России
3. Роль СМИ в снижении табакокурения в России

ПЛАНИРУЕМЫЕ АКЦИИ В РАМКАХ ФОРУМА

28 мая:

«Куришь? Проверь свои легкие»

Места проведения:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

гостиница «Рэдиссон-Славянская»

магазин «Седьмой континент»

«Улица, свободная от курения»

Место проведения:

улица Тверская – от Пушкинской площади до улицы Охотный ряд

Символическое уничтожение сигарет

Место проведения: площадь Европы

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, Екатеринбургa, 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.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

Редакция журнала:

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

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

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**
(e-mail: olga_dmitrieva@mail.ru)

корректор **Н. Кононова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

ответственный секретарь **Е. Матеузова**

набор **Е. Виноградова**

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

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**
(e-mail: expo@webmed.ru)

Редакционный совет:

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

А.Г. Кедрова (Москва)

С. В. Козлов (Самара)

В.И. Невожай (Владивосток)

М.Р. Личиницер (Москва)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов-на-Дону)

С.А. Тюлядин (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.

№3 Июнь 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: рак молочной железы

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов

Неoadъювантная эндокринотерапия рака молочной железы **6**

клиническая эффективность

**А.А. Маркович, Н.С. Бесова, Н.Н. Загузина, Н.Ф. Орел,
В.А. Горбунова, В.В. Брюзгин**

Лечение диссеминированного рака желудка у пожилых больных **12**

тромбозы

В.В. Птушкин

Тромботические осложнения в онкологии: профилактика и лечение **20**

компания и их продукция

Результаты клинических испытаний препарата «Кэмпас» при лечении В-клеточного
хронического лимфолейкоза **30**

форум (конференции, выставки, семинары)

Новые достижения современной онкологии **36**

Европейская школа по онкологии – семинар на Красной площади
«Колоректальный рак» **38**

Алиментарная профилактика колоректального рака

В недавнем опубликованном обзоре представлены данные отечественной и зарубежной научной литературы о возможных путях алиментарной профилактики колоректального рака (КРР) и предраковых состояний толстой кишки. Наряду с другими факторами некоторые нарушения питания (избыточное потребление животных жиров и жареного мяса, недостаточное поступление с пищей ряда микронутриентов антиоксидантного действия и пищевых волокон), несомненно, могут повышать риск предопухолевых и опухолевых заболеваний толстой кишки, что определяет актуальность разработки методов научно обоснованной диетической профилактики указанных состояний. При этом достаточно противоречивы взгляды на то, какие именно макро- и ми-

кронутриенты или минорные компоненты пищи наиболее эффективны при первичной и вторичной профилактике КРР. Имеется значительное число работ, выполненных на современном методическом уровне и свидетельствующих о возможности использования для этих целей биодоступных соединений кальция, пищевых волокон, про- и пребиотиков. Особенно перспективным представляется исследование возможных профилактических эффектов эссенциального микроэлемента селена в отношении как собственно КРР, так и предраковых состояний, а также выяснение роли недостаточной селеновой обеспеченности как фактора риска развития КРР.

Источник: Солвей Фарма

Новые CD40 агонистические моноклональные антитела

СР-870,893, новые CD40 агонистические моноклональные антитела показали противоопухолевую активность в I фазе исследования с подъемом дозы, сообщают американские ученые в выпуске «Journal of Clinical Oncology». «Эти новые антитела, — говорит доктор Роберт Х. Вондерхейд — разработаны, чтобы убивать клетки опухоли непосредственно, одновременно увеличивая противоопухолевый иммунный ответ. Доктор Вондерхейд из Центра Рака Абрамсона Университета Пенсильвании (Филадельфия) и коллеги отмечают, что поверхностные клеточные молекулы CD40 активируют антиген-представляющие клетки (APCs) и усиливают иммунный ответ, что также происходит во многих опухолевых клетках и опосредует прямой цитостатический эффект. СР-870,893 — человеческие отобранные CD40 агонистические моноклональные антитела, оказывающие прямое и косвенное действие на смерть опухолевых клеток. Были показаны активация антиген-презентирующих клеток *in vitro* и ингибирование роста человеческих опухолей у мышей. В целях исследования безопасности и биологического воздействия, 29 пациентам с солидной опухолью был назначен СР-870,893 в дозах от 0,01 до 0,3 мг/кг. Дозо-лимитирующая токсичность была замечена в 2 из 7 пациентов, получивших 0,3 мг/кг. Самым общим неблагоприятным эффектом был синдром высвобождения цитокинов, замеченный у 55 % пациентов, носивший преходящий характер и наиболее выраженный у пациентов, получивших дозы 0,2 и 0,3 мг/кг. Синдром включал в себя такие симптомы как озноб, лихорадка и тошнота. На 43 день — в конце исследования — у 4 пациентов с меланомой отмечались объективные частичные ответы. Семи пациентам со стабилизацией болезни или частичной ремиссией препарат давался повторно, и у одного пациента, получившего восемь доз, сохраняется частичная ремиссия спустя 14 месяцев. Повторное лечение не ассоциировалось с дополнительной токсичностью.

Источник: Солвей Фарма

ЗГТ и рак толстого кишечника

В нескольких исследованиях была продемонстрирована возможная взаимосвязь между возрастом, приемом заместительной гормональной терапии и риском рака толстого кишечника. Целью исследования американских специалистов было переоценить эту взаимосвязь и выяснить, может ли она обуславливаться более длительным применением у пожилых женщин в сравнении с более молодыми. В случайном контроле исследовании наблюдались 755 женщин (169 случаев и 586 контролей), ни у одной из них в анамнезе не было злокачественных новообразований в кишечнике. Всем участницам исследования проводилось колоноскопическое обследование. В результате была выявлена четкая взаимосвязь между возрастом и приемом ЗГТ ($P=0,03$), при этом у женщин младше 56 лет, принимающих эстрогенотерапию, риск аденомы толстого кишечника составил 0,40 в сравнении с женщинами, никогда не применявшими гормонотерапию. Также у женщин старшего возраста, принимавших ЗГТ 3 и менее лет или 10 и более лет, риск был снижен до 0,07 и 0,27 соответственно.

Источник: Климакс.ру

Выявление и лечение карциноидных опухолей аппендикса, толстой и прямой кишки

Карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта составляют 90% всех карциноидных опухолей, имеющих потенциал злокачественного перерождения. Целью недавно опубликованного обзора было рассмотрение морфологии, прогноза, выявления и лечения карциноидных опухолей аппендикса, толстой и прямой кишки. Для первичных опухолей и метастазов основным методом выявления является компьютерная томография. Недавний прогресс в развитии скинтиграфических и радиологических методов привел к появлению более точных методов выявления опухолей. К сожалению, пока не достигнуто улучшений в показателях выживаемости пациентов и в ответе опухоли на лечение.

Источник: Солвей Фарма

Эндометриоз и рак молочной железы

Женщины, с эндометриозом, диагностированным в молодом возрасте, имеют тенденцию к снижению риска рака молочной железы, сообщают датские ученые; женщины, которым ставят диагноз эндометриоз в более позднем возрасте, имеют увеличенный риск рака молочной железы. «Хотя у эндометриоза и рака молочной железы есть несколько общих факторов риска, результаты наблюдательных исследований данной ассоциации были непоследовательны», — пишут доктор Лисбет Бертелсен из Института эпидемиологии рака (Копенгаген, Дания) и коллеги в выпуске «International Journal of Cancer». Исследователи использовали результаты большого когортного исследования, включившего данные относительно грудных, яичниковых, и эндометриальных раковых новообразований из датских общенациональных раковых и госпитальных регистров. В общей сложности 114327 женщин вошли в исследование. У 1978 женщин был диагностирован эндометриоз, и у 16983 женщин между 1978 и 1998 годами был обнаружен рак молочной железы. Пациентки наблюдались в течение в среднем 17,8 лет. Из числа женщин с диагностированным эндометриозом, у 236 впоследствии развился рак молочной железы. Ориентировочное отношение шансов для диагноза рака молочной железы на фоне эндометриоза было

1,00. Отношение шансов оставалось относительно неизменным (0,97) после подстройки к таким факторам как родительский статус, возраст при рождении первого ребенка, количество детей, благоприятные заболевания молочной железы, двусторонняя овариэктомия, и календарный год. Риск рака молочной железы возрастал с увеличением возраста диагностики эндометриоза. Женщины с диагностированным эндометриозом в молодом возрасте (до 40 лет) имели более низкий риск развития рака молочной железы, в то время как эндометриоз, диагностированный после 40 лет, ассоциировался с тенденцией к увеличению риска рака молочной железы. «Общие факторы риска постменопаузального эндометриоза и рака молочной железы, или влияние снижения уровней эндогенных эстрогенов при эндометриозе, диагностируемом у более пожилых женщин, могли бы объяснить увеличение частоты случаев рака молочной железы у женщин с поздно диагностированным эндометриозом», — заканчивают авторы. «Уменьшение риска рака молочной железы у молодых женщин может быть связано с эффектом антиэстрогенных препаратов (Danazol, GnRH агонист), используемых прежде всего для лечения молодых женщин с эндометриозом».

Источник: Солвей Фарма

Риск развития колоректального рака при использовании статинов

Вопреки данным лабораторных работ и недавно проведенного эпидемиологического исследования, результаты крупного исследования «случай — контроль» не подтвердили уменьшения общего риска развития колоректального рака (КРР) при использовании статинов. Тем не менее, совершенно неожиданно для авторов, оказалось, что применение статинов связано с уменьшением риска перехода рака в IV стадию. Хотя причина этого не ясна, ученые считают, что хотя статины и не предотвращают развитие рака, они ингибируют его трансформацию в более тяжелые формы. Авторы сравнили данные 1809 пациентов с КРР и 1809 контролей. Применение статинов в течение 3 месяцев на 51% уменьшают риск перехода рака в IV стадию.

Источник: Солвей Фарма

Вакцины против цервикального рака ингибируют репликацию ВИЧ 1

Частицы, подобные вирусу папилломы человека, неинфекционные агенты, используемые в вакцинах против цервикального рака, ассоциируемого с вирусом папилломы человека (HPV), предположительно, ингибируют репликацию ВИЧ 1 in vitro, сообщают исследователи в выпуске «Blood». «Как с другими вакцинами, HPV-подобные частицы активизируют иммунную систему после вакцинации», — считает доктор Томозуми Имамичи. Доктор Имамичи и коллеги из Национального института рака, Фредерик, Мэриленд, исследовали влияние HPV-подобных частиц на репликацию ВИЧ 1 в мононуклеарных клетках, CD4 + T-клетках, и макрофагах, находящихся в периферической крови. Ученые обнаружили, что вакцина подавляла репликацию ВИЧ 1, но не затрагивала экспрессию CD4, CXCR4 и CCR5. Растворимые факторы, предположительно, тоже были вовлечены, и дальнейшее изучение показало, что цитокин ИЛ-27 был агентом, ответственным за это ингибирование. «Как известно, ИЛ-27 является мощным противораковым цитокином», — сказал доктор Имамичи. Необходимы дальнейшие исследования для определения молекулярного механизма противовирусного эффекта этого цитокина.

Источник: Солвей Фарма

Новый диагностический тест рака молочной железы

Активность специфических переносчиков холинкиназы повышается в двадцать раз в раковых клетках молочной железы, в сравнении со здоровыми клетками, что, предположительно, позволит создать новый диагностический тест, сообщают израильские исследователи в выпуске «International Journal of Cancer». Доктор Галит Элиеху и коллеги оценили накопление фосфохолина и метаболизм холина в линиях раковых клеток молочной железы и эпителиальных клетках нормальной молочной железы. Ученые обнаружили повышение регуляции экспрессии специфических холиновых переносчиков, особенно, органического катион-транспортера-2, холинового высоко аффинного транс-

портера-1, холинкиназы альфа. Уровни холинового транспортера-1, органического катион-транспортера-1 и холинкиназы бета были подобны в раковых и нормальных клетках. Израильские исследователи отмечают, что холинкиназа играет важную роль в злокачественной трансформации молочной железы, и что общая холинкиназная активность в раковых клетках была в 2-5 раз выше, чем в нормальных эпителиальных клетках. Повышенная регуляция специфических холиновых транспортеров «может служить биомаркером злокачественной трансформации молочной железы», считают авторы.

Источник: Солвей Фарма

Неоадъювантная эндокринотерапия рака молочной железы

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
В.В. СЕМИГЛАЗОВ,

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербургский
Государственный
медицинский университет
им. И.П. Павлова

Клиническая польза эндокринной терапии у больных гормоночувствительным раком молочной железы (РМЖ) хорошо установлена. В течение многих лет 5-летнее лечение тамоксифеном было золотым стандартом адъювантного лечения. Разработка гормональных агентов нового поколения обеспечило возможность выбора более эффективного лечения. Тем не менее успехи неоадъювантной эндокринотерапии стали известными относительно недавно и слабо отражены в литературе.

Неоадъювантная эндокринотерапия представляется эффективной и хорошо переносимой. Новое поколение ингибиторов ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан) чаще, чем тамоксифен вызывает объективный регресс опухоли, что в свою очередь позволяет нередко выполнить органосохраняющие операции. Больные с высоким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов (Allred scores ≥ 6) получают наибольший выигрыш от неоадъювантной эндокринотерапии из-за более частой регрессии опухоли. Оптимальная продолжительность неоадъювантной терапии детально не исследована.

Еще совсем недавно неоадъювантная терапия РМЖ заключалась преимущественно в проведении цитотоксической химиотерапии. Неоадъювантная терапия позволяет уменьшить размер опухоли для выполнения органосохраняющих операций вместо мастэктомии. Эндокринное лечение сейчас рассматривается как привлекательная альтернатива химиотерапии при положительных гормональных рецепторах в опухо-

лях пожилых пациентов, многие из которых не в состоянии перенести токсическую химиотерапию (1).

Наиболее крупным исследованием неоадъювантной эндокринотерапии оказалось испытание P024 с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое испытание P024 было проведено для того чтобы сравнить противоопухолевую активность летрозолола с активностью тамоксифена у 337 постменопаузальных женщин с ЭР+ и/или ПР+ первичным РМЖ. В соответствии с рандомизацией пациенты получали ежедневное лечение или летрозолом (2,5 мг) или тамоксифеном (20 мг) в течение 4 месяцев. До начала лечения ни одна из больных не считалась кандидатом для выполнения органосохраняющей операции, а 14% больных имели неоперабельные опухоли. Главной целью исследования было сравнить клинический общий ответ (CR+ PR) на лечение. Следующей целью была оценка объективного ответа, определяемого ультразвуковым исследованием и маммографией, а также определением числа больных, которым стало возможным выполнение органосохраняющих операций в результате неоадъювантного лечения (5). В этом исследовании ответ опухоли на лечение был связан со статусом гормональных рецепторов. Более частый объективный ответ наблюдался у пациентов, опухоли которых впоследствии (после исследования операционного препарата) подтвердились как ЭР-положительные в сравнении с больными, чьи опухоли при последующем послеоперационном тесте оказались ЭР-негативными. При лю-

бом уровне экспрессии эстрогенов частота ответов опухоли на летрозолол была выше, чем на тамоксифен. Кроме того, было изучено значение экспрессии опухоли erb-B1 и erb-B2. Выявилось высокое отличие в частоте ответов ЭР+ опухолей с повышенной экспрессией erb-B1 и/или erb-B2: 88% объективных ответов в группе, получавших летрозолол и лишь 21% ответов в группе, получавших тамоксифен ($p=0,0004$). С другой стороны при ЭР+ опухолях не экспрессирующих erb-B1 и/или erb-B2 частота клинических ответов на лечение оказалась схожей: 52% для летрозолола и 42% для тамоксифена ($p=0,078$) (6). Частота клинических объективных ответов на летрозолол равнялась 55% против 36% при лечении тамоксифеном ($p=0,001$). В отличие от анастрозола в испытании IMPACT вероятность достижения общего объективного ответа (CR+PR) оказалась в два раза выше в группе, получавших летрозолол, в сравнении с получавшими тамоксифен ($p=0,0005$). Учитывая, что объективный ответ оказался высоким при 4-месячном лечении летрозололом, ряд авторов начали проверку гипотезы – увеличивается ли частота объективных ответов опухоли при более продолжительном неоадъювантном лечении. В открытом клиническом испытании Раерке (2003) включено 33 больных РМЖ, получавших летрозолол (2,5 мг ежедневно) от 4 до 8 месяцев. Автор сообщил, что более длительная терапия привела к достоверному уменьшению размера опухоли ($p=0,0393$).

Более того, у 60% больных, получавших предоперационное лечение летрозололом свыше 4 месяцев, наблюдался объективный ответ против

57% полных ответов (CR+PR) среди получавших лечение в более короткие сроки.

Аналогичное исследование выполнил Renshaw (2004), в которое были включены 142 постменопаузальные женщины с ЭР+ опухолями. Первоначальный клинический ответ оценивался после 3 месяцев лечения летрозолом (2,5 мг ежедневно). Не отвечающие на лечение больные и те, чьи опухоли стали подходящими для выполнения органосохраняющей хирургии, подверглись операциям. Остальные больные продолжали получать летрозол на протяжении 6-12 месяцев. В первые 3 месяца лечения наблюдалось 9,5% полных ответов, через 6 месяцев – 29% полных ответов, а к 12-му месяцу лечения – 36% полных ответов. Таким образом, у пациентов, чьи опухоли отвечают на летрозол после 3 месяцев лечения, можно ожидать дальнейшее уменьшение объема опухоли при продолжении лечения. Другими словами, пролонгация неоадьювантной эндокринотерапии увеличивает непосредственные результаты лечения у больных изначально чувствительных к гормонотерапии.

Smith и Dowsett (2003) недавно опубликовали результаты многоцентрового, двойного слепого клинического испытания IMPACT (Один аримидекс против тамоксифена против комбинации АТ). Сравнивалась непосредственная эффективность неоадьювантного лечения анастрозолом (1 мг ежедневно) против тамоксифена (20 мг ежедневно) против их комбинации (АТ), в исследовании вошли 330 постменопаузальных больных с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ, с крупными, но операбельными опухолями или местнораспространенными опухолями. Лечение продолжалось 3 месяца, и в случаях, когда отмечался объективный ответ на неоадьювантное лечение, такое лечение рекомендовалось и в адьювантном режиме до 5 лет.

Основной целью исследования была оценка объективного ответа на лечение, дополнительная цель состояла в определении частоты выполнения органосохраняющих операций и оценка ключевых биологических маркеров, включая пролиферацию,

апоптоз и изменение гормональных рецепторов.

При первичном анализе клинического материала оказалась схожая частота ответов на применения анастрозола, тамоксифена и их комбинацию (37%, 36%, 39% соответственно). Но достоверно большее число больных, получавших анастрозол, подверглись органосохраняющим операциям (46% против 22%, $p=0,03$). При erb-B2-положительных опухолях частота клинических ответов на анастрозол была выше, чем на тамоксифен (58% против 22%, $p=0,09$). Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение анастрозолом как и летрозолом предпочтительнее тамоксифена при erb-B2-положительных опухолях молочной железы.

ЭКСЕМЕСТАН (АРОМАЗИН®) В НЕОАДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ

Результаты изучения эксеместана в неоадьювантном лечении кратко представлены в таблице 1. Нами проведено сравнительное и наиболее крупное исследование III фазы эффективности эксеместана и тамоксифена (14).

В него вошли более 150 постменопаузальных женщин с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ (Т2N1-2; Т3N0-1; Т4N0M0) рандомизированных на получение эксеместана (25 мг ежедневно) или тамоксифена (20 мг ежедневно) в течение 3 месяцев. Неоадьювантное лечение эксеместаном достоверно улучшило клинический объективный ответ (76,3% против 40%, $p=0,05$) (рисунок 1) и частоту выполнения органосохраняющих операций (36,5% против 20%, $p=0,05$), но не отмечалось достоверных отличий маммографического и ультразвукового «ответов». Частота полного патоморфологического регресса опухоли оказалась незначительной в обеих группах (3% против 1%, $p=0,5$). Сделан вывод, что эксеместан эффективнее тамоксифена в неоадьювантном лечении постменопаузальных женщин с ЭР+ РМЖ.

Кроме того, имеется еще ряд мелких испытаний I-II фазы (от 11 до 38 больных) неоадьювантного применения эксеместана, дизайн которых в отличие от нашего проекта не предполагал сравнение с тамоксифеном. Так, Dixon с соавт. (2001) оценили во II фазе эффект

неоадьювантного эксеместана у 13 постменопаузальных женщин с ЭР+ операбельным (Т2) или местнораспространенным РМЖ. Эксеместан назначался по 25 мг (ежедневно) в течение 3 месяцев. Среднее сокращение объема опухоли клини-

Эндокринное лечение сейчас рассматривается как привлекательная альтернатива химиотерапии при положительных гормональных рецепторах в опухолях пожилых пациентов, многие из которых не в состоянии перенести токсическую химиотерапию.

ческое, маммографическое и ультразвуковое достигло 85,5%, 84% и 82,5% соответственно. После лечения эксеместаном у 83,3% больных оказалось возможным выполнение органосохраняющих операций. Наиболее частыми побочными эффектами были утомляемость, бессонница и парестезия (у 25% больных). Из испытаний неоадьювантной химиотерапии известно, что достижение полного патоморфологического регресса (pCR) является ключевым моментом, определяющим благоприятные отдаленные результаты. Эта же идея использована в ряде испытаний неоадьювантной эндокринотерапии. Для того, чтобы увеличить частоту полных патоморфологических регрессов опухоли проведено два испытания I фазы сочетанной эндокринно-химиотерапии. Они основывались на результатах предклинических исследований, пока-

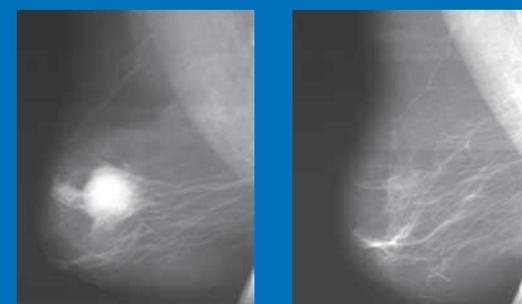


Рисунок 1. Больная К. до и после неоадьювантной гормонотерапии эксеместаном

Таблица 1. Испытание эксеместана в неoadъювантном лечении

Исследование	Длительность терапии	Лечение	Клинический ответ	Органосохраняющие операции	Полный патоморфологический ответ
Семиглазов с соавт. (2005)(14)	3 месяца	эксеместан 25 мг vs тамоксифен 20 мг	76,3% vs 40% P=0,005	36,8% vs 20% P=0,05	3% vs 10% p>0,5
Dixon с соавт. (2001)(4)	3 месяца	эксеместан 25 мг	Уменьшение объема: клинический – 85,5%, маммографический – 84%, ультразвуковой – 82,5%	83,3%	ND
Wolf с соавт. (2001)	2-3 месяца	эксеместан 25 мг + эпирубицин 25/30/35 мг/м ²	14% CR vs 28% PR	66%	10%
Lichtenegger с соавт. (2001)(9)	2-3 месяца	эксеместан 25 мг + доцетаксел 25/30/35 мг/м ²	78% PR	78%	78%
Gill с соавт. (2002)(7)	6 месяцев	эксеместан 25 мг	50% PR	36%	ND
Krainick с соавт. (2003)(8)	4 месяца	эксеместан 25 мг	37% PR	52%	0%
Tubian-Hulin с соавт. (2003)	4-5 месяцев	эксеместан 25 мг	5,9% CR и 64,7% PR	45,2%	0%

CR – полный ответ
PR – частичный ответ

OR – объективный ответ (CR+PR)

ND – нет данных
vs – против (в сравнении)

завших, что эксеместан добавляет высокий цитотоксический потенциал к субтоксическим дозам эпирубина и доцетаксела. Так, Wolf с соавт. (2001) лечили 14 больных местнораспространенным РМЖ с помощью эксеместана (25 мг ежедневно) в сочетании с эпирубицином в увеличивающихся дозах (25, 30, 35 мг/м² еженедельно) на протяжении 8-12 недель. Оценены результаты у 10 из 14 больных. Полный объективный ответ наблюдался у 14% больных, частичный ответ – у 28% больных, у 30% больных – стабилизация заболевания, у 10% – прогрессирование. Органосохраняющие операции выполнены у 66% пациентов. Полный патоморфологический регресс по-

лучен у 10% больных, у остальных – частичный регресс.

Применяя тот же подход, Lichtenegger с соавт. (2001) провели исследование I фазы, включив 11 больных местнораспространенным РМЖ, получавших эксеместан (25 мг ежедневно) в сочетании с доцетакселом в увеличивающихся дозах (20, 25, 30 мг/м² еженедельно) на протяжении 8-12 недель. Оценены результаты у 9 из 11 больных. Сообщается о 78% частичных ответов и 22% – о стабилизации заболевания. Патоморфологический ответ был высоким у 78% больных с опухолями I степени злокачественности и у 22% больных – II степени злокачественности (морфологический регресс по клас-

сификации Chevallier с соавт., 1993). Учитывая, что комбинация ингибиторы ароматазы + субтоксические дозы эпирубина и таксотера представляется эффективной, планируется проведение исследования II фазы.

Gill с соавт. (2002) выполнил исследование II фазы, включив в него 33 постменопаузальных больных РМЖ. Основной целью исследования было оценить непосредственную эффективность неoadъювантного применения эксеместана. До лечения крупные размеры опухоли не позволяли выполнить органосохраняющие операции ни у одной больной. Они получали эксеместан (25 мг ежедневно) в течение 6 месяцев. Среди 28 оцененных больных у 50% наблюдался частичный ответ на лечение эксеместаном, у 45% – стабилизация и у 5% – прогрессирование заболевания. Половина больных после успешного лечения эксеместаном были прооперированы, из них 64% больных подверглись мастэктомии, а 36% – органосохраняющим операциям.

Krainick с соавт. (2003) сообщают об исследовании II фазы, где 29 больных получали лечение эксеместаном (25 мг ежедневно) на протяжении 16 недель. Данные о 27 больных были оценены. Частичный ответ на лечение отмечался у 37% больных, а у 63% пациентов – стабилизация заболевания. Не было ни одного случая полного патоморфологического регресса опухоли (таблица 1).

В исследовании Tubiana-Hulin с соавт. (2003) 38 постменопаузальных больных с ER+ РМЖ получали эксеместан (25 мг ежедневно) в течение 4-5 месяцев. Ответ опухоли оценивался по критерию RECIST у 31 больной. У 5,9% больных отмечен полный регресс, у 64,7% – частичный ответ опухоли, у 23,5% – стабилизация. Органосохраняющие операции выполнены у 45,2% больных.

Если судить по данным литературы и по результатам собственных исследований, неoadъювантная эндокринотерапия представляется высокоэффективным и перспективным методом лечения РМЖ. Использование ингибиторов ароматазы нового поколения (летрозол, анастрозол, эксеместан) предпочтительнее тамоксифена для достижения объек-

Таблица 2. Клиническая оценка эффективности неoadъювантной эндокринотерапии и химиотерапии

Величина ответа	Эндокринотерапия А+Е n=121	Химиотерапия n=118	Значения P
Общий ответ (CR+PR)	64,4%	63,5%	>0,5
Полный ответ	9,9%	10,2%	>0,5
Частичный ответ	54,5%	53,3%	>0,5

А – анастрозол, Е – эксеместан

тивного ответа опухоли на лечение и выполнения органосохраняющего лечения.

Отбор больных для неоадьювантной системной терапии должен основываться, прежде всего, на данных о гормоночувствительности опухоли. При этом наибольший эффект от проводимой неоадьювантной эндокринотерапии наблюдается у больных с высоким уровнем экспрессии гормональных рецепторов (Allred score ≥ 6). Ингибиторы ароматазы способны вызывать ответ опухоли и при относительно низком уровне экспрессии ЭР и ПР, в то время как тамоксифен на обладает такими свойствами. Поэтому было бы важным оценить предсказывающее значение степени экспрессии рецепторов стероидных (шкала Allred в баллах от 0 до 8 или количественное определение биохимическим методом от 10 фмоль/мг белка до 300 и выше фмоль/мг белка), для определения порогового значения для тамоксифена и для ингибиторов ароматазы. Такой анализ может быть осуществлен только в условиях клинических испытаний, но не в обычной практике.

У больных с гормоннезависимыми опухолями (ЭР-/ПР-) не выявлено объективного ответа на терапию как ингибиторами ароматазы, так и тамоксифеном (Eirmann, 2001). Наоборот, по данным Buzdar (2003) и Gianni (2006) у больных с отрицательными рецепторами эстрогенов (ЭР-) патоморфологический полный регресс на неоадьювантную химиотерапию, включающую таксаны, наблюдался в четыре раза чаще чем у больных с ЭР-положительными (гормоночувствительными) опухолями.

С помощью иммуногистохимического определения маркера пролиферации Ki67 и рецепторов прогестерона (ПР) возможно объективное измерение биологических эффектов эндокринотерапии и отличий ингибиторов ароматазы от тамоксифена. В противоположность тамоксифену лечение летрозолом и анастрозолом сопровождается сокращением частоты определения Ki67 и снижением числа ПР+ опухолей. Уже упоминалось, что ингибиторы ароматазы эффективны безотносительно уровня

Параметры эффективности	Эндокринотерапия n=121	Химиотерапия n=118	Значения P
Маммография (CR+PR)	60,6%	62,7%	>0,5
Полный ответ	5,7%	6,6%	>0,5
Частичный ответ	54,9%	56,1%	>0,5
Ультразвуковая оценка (CR+PR)	40,4%	44,0%	>0,5
Полный ответ	3,3%	4,2%	>0,5
Частичный ответ	37,1%	42,8%	>0,5
Органосохраняющие операции	33,0%	23,9%	>0,5

экспрессии erb-B2, тогда как тамоксифен мало эффективен при erb-B2 (+) опухолях (6, 16).

Что касается продолжительности неоадьювантной системной терапии, то практическим стандартом для неоадьювантной химиотерапии является проведение 4-6 циклов до операции, период достаточный для определения чувствительных и не чувствительных к лечению опухолей. Оптимальная продолжительность неоадьювантной эндокринотерапии детально не исследована. По упоминавшимся данным Paerke (2003) у больных, получавших неоадьювантный летрозол в течение 8 месяцев, отмечался более частый регресс опухоли в сравнении с 4-х месячным лечением. В исследовании Renshaw (2004) отмечено, что у больных, чьи опухоли объективно отвечают на лечение летрозолом в течение 3 месяцев, можно ожидать дальнейшего уменьшения объема опухоли при продолжении лечения (9,5% объективных ответов после 3 месяцев лечения и 36% – после 12 месяцев терапии).

Практически все опубликованные исследования характеризуются слишком коротким периодом наблюдения, чтобы можно было определить, приводит ли лечение ингибиторами ароматазы к улучшению выживаемости

больных РМЖ. Популяция больных, получающих неоадьювантную эндокринотерапию, характеризуется более пожилым возрастом, а такие больные имеют немало сопутствующих заболеваний. Многие из них, несмотря на наличие местнораспространенного заболевания могут погибать от других причин (не связанных с прогрессированием РМЖ). Поэтому представляется сложным объективно оценить долгосрочную выживаемость у этих пациентов.

На сегодняшний день нет крупных рандомизированных исследований, сравнивающих неоадьювантную эндокринотерапию с химиотерапией, т. к. больные, получающие неоадьювантную химиотерапию, чаще всего пременопаузального возраста с ЭР-негативными опухолями.

Практически два исследования, сравнивающих неоадьювантную химиотерапию с эндокринотерапией выполнены и опубликованы нами (12, 13). В этих исследованиях постменопаузальные женщины с ЭР+ и/или ПР+ опухолями после рандомизации получали или неоадьювантную химиотерапию (доксорубин + паклитаксел, 4 цикла) или эндокринотерапию (анастрозол 1 мг ежедневно или эксеместан 25 мг ежедневно в течение 3 месяцев). Объективный

Неоадьювантное лечение	Клинический общий ответ	Маммография	Органосохраняющие операции
Эндокринотерапия (n=70)	70,1%	65,3%	42,8
Химиотерапия (n=63)	60%	60%	23,7
P	0,068	0,088	0,054

Таблица 5. Побочные явления неoadъювантного лечения

Осложнения	Химиотерапия, %	Эндокринотерапия, %
Нейтропения	43,1	0
Фебрильная нейтропения	5	0
Инфекция 2-3	1,5	0
Стоматит 3	6,5	0
Понос	7	0
Нейропатия СТС 2	30	0
Нейропатия СТС 3	2	0
Выпадение волос	79	0
Кардиотоксичность LVEF<50%	7	0
Приливы	1,6	23,3
Утомляемость 2	8,1	15,2
Вагинальные кровотечения	0	6,7
Арталгия 1-2	1,6	6,7
Миалгия	1,6	5

ответ опухолей на лечение оценен в соответствии с критериями ВОЗ клиническим методом (пальпация), маммографией и ультразвуковым исследованием. Как видно из таблиц 2 и 3, показатели общего объективного ответа (CR+PP) оказались статистически схожими в химиотерапевтической и эндокринной группах.

Средняя продолжительность до клинического ответа равнялась 57 дням в группе, получавших эндокринотерапию, и 51 дню, среди подвергавшихся химиотерапии (p>0,05). Патоморфологический полный ответ в первичной опухоли наблюдался у 5,9% среди получавших неoadъювантную химиотерапию и лишь у 3,2% больных в группе, получавших эндокринотерапию.

Органосохраняющие операции выполнены у 33% больных из эндокринной группы и у 23,9% больных, подвергавшихся химиотерапии (p=0,058). При высоком уровне экспрессии рецепторов эстрогенов (≥ 6 Allred) наблюдалась тенденция более частых полных клинических ответов (70% против 60%) и более частого выполнения органосохраняющих операций (42,8% против 23,7%) в группе больных, получавших неoadъювантную эндокринотерапию эксеместаном или анастрозолом в сравнении с неoadъювантной химиотерапией (таблица 4).

Прогрессирование заболевания наблюдалось у 9% больных эндокринной группы и 8,5% – у химиотерапевтической группы. 31 женщина (12,9%)

не подверглась хирургическому лечению после неoadъювантной терапии: 5,7% в эндокринной группе и 7,2% в химиотерапевтической группе. Из них 22 больные не оперированы из-за прогрессирования заболевания и получили альтернативное лечение: химиотерапию в эндокринной группе и эндокринотерапию в химиотерапевтической группе. Девять больных остались неоперабельными после неoadъювантного лечения.

За средний период наблюдения (36 месяцев) местный рецидив выявлен в 3,3% случаев в эндокринной группе и у 3,4% больных, получавших химиотерапию (p>0,5).

Клиническая характеристика и частота обычно наблюдаемых побочных эффектов представлена в таблице 5. Как видно, основные гематологические и негематологические осложнения достоверно чаще встретились у пациентов, подвергавшихся химиотерапии. Не было серьезных токсических событий среди больных, получавших эндокринотерапию. Не отмечено случаев смертельных исходов во время проведения неoadъювантной системной терапии.

Неoadъювантная эндокринотерапия эксеместаном и анастрозолом представляется эффективной и безопасной у постменопаузальных женщин с ЭР+ опухолями. Такое лечение кажется реальной альтернативой химиотерапии у пожилых пациентов с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ, для которых низкая токсичность терапии представляется на настоящий момент наиболее предпочтительной и целесообразной. 

Список литературы:

1. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). // Алма-Ата. - 2001. - С. 345.
2. Buzdar A.U., Valero V., Theriault R.L. et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. // Proc. Breast Cancer Conf., San Antonio. - 2003. - P. 302.
3. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P., Chollet P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate// Am.J.Clin.Oncol.-1993.-Vol. 16.- P.223-228.
4. Dixon J.M., Anderson T., Miller W.R. Phase IIb study of neoadjuvant exemestane (EXE) in locally advanced breast cancer//Proc. ASCO.-2001.- abstr. 1819.
5. Eirmann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Semiglazov V.F. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study.// Ann Oncol.- 2001.- Vol.12.- p.1527-1532.
6. Ellis M.J., Coop., Singh B. et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB1 and/or ErbB2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: Evidence from a phase 3 randomized// J Clin Oncol.- 2001.- Vol.19.- p. 3808-3816.
7. Gill M., Barnadas A., Cirera L. et al. Exemestane as neoadjuvant treatment in patient > 65 years with T>3 cm; preliminary results of a multicenter Spanish phase II trial//San Antonio.-2002.-abstr. 272.
8. Krainick U., Astner A., Jonat W. et al Phase II study to define safety and efficacy of exemestane as preoperative therapy for postmenopausal patients with primary breast cancer – final results of the German Neoadjuvant Aromasin Initiative (GENARI)//San Antonio.-2003.- abstr. 239.
9. Lichtenegger W., Hackl W., Huettner C. et al. Exemestane combined with weekly docetaxel as preoperative treatment for breast cancer//Proc. ASCO.-2001.- abstr. 1832.
10. Paepke S., Tulusan A., Kiesel L. et al. A multi-center study of preoperative treatment with letrozole for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer//Proc.ASCO.-2003.- abstr. 321.
11. Renshaw L., Murray J., Youny O. et al. Is there an optimal duration of neoadjuvant letrozole therapy?//San Antonio.-2004.-abstr. 405.
12. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G., et al. Neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy for postmenopausal ER-positive breast cancer patients.// San Antonio.-2004.- abstr. 2090.
13. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.G., et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer.//J.Clin. Oncol.-2004.-Vol. 22(145).-P.14.
14. Semiglazov V.F., Kletsel A.E., Semiglazov V.V. et al. Exemestane (E) vs Tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0)// J.Clin.Oncol.-2005.-Vol. 23.-suppl.16.- abstr. 530.-P.11.
15. Smith I., Dowsett M. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of oestrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the impact trial//San Antonio.- 2003 (abstr.1).



С НОВОЙ СИЛОЙ К НОВЫМ ГОРИЗОНТАМ

Новое показание: **Адьювантная терапия раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе после 2-3 лет лечения тамоксифеном²**

По результатам исследования IES* ранний перевод на Аромазин позволяет:

- На 15% увеличить продолжительность жизни¹
- На 17% снизить вероятность развития отдаленных метастазов¹
- На 24% увеличить вероятность безрецидивной выживаемости¹
- На 44% снизить риск развития рака второй молочной железы¹

* IES – рандомизированное, двойное слепое, международное исследование III фазы (n = 4724). Медиана наблюдения 55,7 мес. после рандомизации. Женщины в постменопаузе через 2-3 года терапии Тамоксифеном были переведены на Аромазин или продолжали лечение Тамоксифеном до 5 лет. Представленные результаты охватывают группу ITT (intent-to treat) – все пациенты, включенные в исследование.

РАННИЙ ПЕРЕВОД НА АРОМАЗИН ПОЗВОЛИТ МНОГИМ ЖЕНЩИНАМ ИЗБЕЖАТЬ РЕЦИДИВА

Список литературы:

1. R.C. Coombes et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007, 369, 559-70.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аромазин® (Aromasin®). Одобрена Росздравнадзором от 08 декабря 2006. Приказ Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения и социального развития от 08.12.2006. № 961/з-Пр-Пер/06.



Представительство компании в России:
Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., д. 21.
Тел.: (495) 258 55 35. Факс: (495) 258 55 38

www.pfizer.com/ru/oes

АРОМАЗИН®
таблетки, покрытые оболочкой
ЭКСЕМЕСТАН 25 мг

А.А. МАРКОВИЧ,
Н.С. БЕСОВА,
Н.Н. ЗАГУЗИНА,
Н.Ф. ОРЕЛ,
В.А. ГОРБУНОВА,
В.В. БРЮЗГИН,

РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН

Лечение диссеминированного рака желудка у пожилых больных

Одной из стойких демографических тенденций в мире является увеличение продолжительности жизни населения планеты. В 1991 году средняя продолжительность жизни составила 73 года для мужчин и 81,1 – для женщин. Ожидаемая средняя продолжительность жизни к 2020 году будет соответственно 78,1 и 90,4 года, что приведет к росту удельного количества лиц пожилого возраста (старше 65 лет) в популяции. Если в 1990 году данная возрастная группа составила 9%, то к 2030-му ожидается ее увеличение до 16%.

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний в мире, занимая второе место после рака легкого. Ежегодно регистрируется почти 800 тысяч новых случаев и 628 тысяч смертей от этого заболевания. Странами-лидерами являются Япония, Россия, Чили, Корея, Китай, Коста-Рика, Филиппины. Страны с низкой заболеваемостью – США, Австралия, Новая Зеландия.

В России самый высокий показатель заболеваемости РЖ приходится на Новгородскую область и Республику Тува, минимальные показатели – в регионах Северного Кавказа, Магаданской области и Чукотском автономном округе. В структуре онкологической за-

болеваемости России рак желудка устойчиво занимает второе ранговое место и относится к немногим формам с тенденцией снижения заболеваемости во всех экономических районах. С 1991 по 2001 год отмечено снижение заболеваемости с 43/100000 до 31,9/100000 у мужчин и с 18,5/100000 до 13,9/100000 у женщин. В 2001 году рак желудка впервые в жизни был диагностирован у 46957 больных и составил среди всех злокачественных заболеваний 12,4% у мужчин (второе место после рака легкого) и 8,5% – у женщин (третье место после рака молочной железы и рака кожи). В Москве в 2001 году было выявлено 2872 новых случая РЖ.

В структуре смертности населения России от злокачественных заболеваний в 2001 году рак желудка составил 15,3% у мужчин (второе место после рака легкого) и 13,8% – у женщин (второе место после рака молочной железы).

По уровню смертности от РЖ среди 45 стран мира Россия занимает II место у мужчин и III место – среди женщин (3).

За последнее десятилетие в Российской Федерации наряду со ста-

тистически значимым снижением показателя заболеваемости увеличивается показатель летальности на первом году. Это явление связано, скорее всего, с увеличением количества впервые выявленных больных с IV стадией болезни и ухудшением оказания онкологической помощи населению России (4).

Наиболее часто РЖ выявляется в возрасте старше 50 лет, основной пик заболеваемости приходится на возрастную группу 70-74 года, средний возраст заболевших – 65,7, медиана – 66,8 (3).

Увеличение доли пожилых больных и поздняя выявляемость заболевания повышает актуальность проблем, связанных с проведением лечебных и скрининговых мероприятий у данной категории пациентов.

Зачастую пожилые люди с анемией, кахексией, обезвоживанием, дисфагией, явлениями кишечной непроходимости, кровотечениям попадают в терапевтические и хирургические отделения общего профиля, где вышеперечисленные осложнения ассоциируются с крайней запущенностью процесса. Такие пациенты редко получают специфическое лечение, и помощь лечебного учреждения ограничивается симптоматической терапией и дальнейшим наблюдением районного онколога на дому. Предубежденность в отношении проведения специфиче-

Для выбора адекватного режима химиотерапии чрезвычайно важно правильно оценить состояние пациента, учитывая медицинский аспект, функциональное и эмоциональное состояние, социально-экономический статус, наличие гериатрических синдромов.

ского лечения лицам пожилого и старческого возраста наблюдается не только в нашей стране. Так, по данным исследования, проведенного в Дании (3), больные старше 70 лет имеют в 3 раза меньше возможности получить хирургическое, лучевое или лекарственное лечение по поводу онкологического заболевания по сравнению с более молодыми пациентами. Число пожилых пациентов, участвующих в клинических исследованиях, составляет не более 20%, так как в большинстве научных протоколов пожилой возраст является критерием исключения при отборе больных (6).

Данная тенденция наблюдается не только в отношении злокачественных опухолей желудка. Сходные проблемы возникают при лечении рака молочной железы, легкого, опухолей толстой кишки (хотя частота возникновения колоректального рака у больных старше 60 лет повышается в 20 раз), рака яичников, где половина всех случаев заболевания приходится на возраст старше 65 лет (7) и т. д.

Fentiman в 1990 году (8) назвал **основные причины, препятствующие разработке адекватного лечения рака у пожилых больных:**

- консерватизм большинства онкологов, считающих пожилой возраст противопоказанием для активного лечения;
- недооценка значения такого фактора, как продолжительность жизни человека;
- общераспространенное мнение о том, что рак у пожилых более резистентен к химиотерапии;
- ложные представления о плохой переносимости химиотерапии и лучевой терапии в пожилом возрасте;
- недостаток фармакокинетических исследований лекарственной активности у лиц пожилого возраста;

– недостаток научных исследований в области лечения рака у пожилых;

- отсутствие четко обоснованной оптимальной лечебной тактики;
- дефицит активных и одновременно малотоксичных противоопухолевых препаратов.

Monfardini и Yancik (9) в 1993 году дополнили этот список следующими причинами:

- типичность наличия скрытых симптомов рака;
- неправильная интерпретация жалоб пожилыми больными из-за наличия хронических сопутствующих заболеваний;
- поздняя обращаемость к врачу;
- частое незнание пациентами симптомов рака.

Поскольку в настоящее время нет четко обоснованной оптимальной лечебной тактики, специфичной для лечения пожилых больных, возможны ошибки. Так, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у половины больных раком желудка, которым в общехирургических клиниках выполнена пробная лапаротомия, в специализированном онкологическом учреждении было оказано хирургическое пособие в объеме гастрэктомии, наложения обходных гастроэнтероанастомозов и др.

Проблемным является и вопрос о лекарственной терапии, обладающей системным воздействием на организм (10). При проведении химиотерапии клиницисты часто необоснованно снижают дозы цитостатиков, стремясь уменьшить вероятность развития тяжелых побочных реакций. Однако необоснованная редукция доз препаратов (11, 12) может привести к снижению эффективности лечения. Для выбора адекватного режима химиотерапии чрезвычайно важно правильно оценить состояние пациента, учитывая медицинский аспект, функциональное и эмоци-

ональное состояние, социально-экономический статус, наличие гериатрических синдромов.

Существуют объективные предпосылки, связанные с возрастными фармакокинетическими осо-

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных заболеваний в мире, занимая второе место после рака легкого. Ежегодно регистрируется почти 800 тысяч новых случаев и 628 тысяч смертей от этого заболевания. Странами-лидерами являются Япония, Россия, Чили, Корея, Китай, Коста-Рика, Филиппины. Страны с низкой заболеваемостью – США, Австралия, Новая Зеландия.

бенностями, повышающими риск химиотерапии у пожилых больных. Основной фармакокинетической особенностью этого возраста является увеличение объема распределения жирорастворимых препаратов и уменьшение объема распределения водорастворимых препаратов. Это связано с особенностями возрастных физиологических процессов: изменением массы тела, которое характеризуется увеличением процентного содержания жировой ткани (с 15 до 30% от массы тела), уменьшением количества внутриклеточной жидкости (13), снижением концентрации альбумина, анемией (14,15,16). В этих условиях возможно увеличение токсичности цитостатиков, связывающихся с белками или эритроцитами: таксанов, эпиподофилотоксина, антрациклинов и антраценоидов (17, 18). В отношении абсорбции препаратов при оральном применении следует отметить, что у лиц старше 80 лет, как правило, наблюдается атрофический гастрит, что может приводить к снижению абсорбции фолатов, эпозолида и других таблетированных форм



(19, 20). Наиболее важными являются изменения метаболической функции печени и снижение гломерулярной фильтрации. Метаболизм лекарственных препаратов в печени включает в себя цитохром Р-450 зависимые реакции (I фаза) и реакции конъюгации (II фаза). Изменения в реакциях I фазы могут влиять на активность и токсичность таких противоопухолевых агентов, как циклофосфан, ида-рубин, однако на сегодняшний день нет клинических тестов для определения данной функции (17, 18). Снижение гломерулярной фильтрации приводит к увеличению токсичности химиопрепаратов, основным путем выведения которых являются почки (блеомицин, метотрексат, цисплатин) (17). Также важно помнить о проявлениях нейротоксичности при применении винкаалкалоидов, таксанов, производных платины, эпидофилотоксинов. Резкое снижение периферической чувствительности, ототоксичность, проявления центральной токсичности, могут привести к нежелательным последствиям для пожилых пациентов. Необходимо иметь в виду, что из-за низких резервов костного мозга, у них наблюдается увеличение случаев непредсказуемой миелотоксичности, даже при индивидуальном подборе доз препаратов с учетом фармакокинетических параметров больного (21). Тем не менее большинство пациентов в свои 70, а некоторые даже в 80 лет могут перенести умеренно токсичные режимы, используемые в рутинной практике.

Химиотерапия при диссеминированном процессе носит паллиативный характер, поэтому каждый раз врачу приходится решать вопрос, что в большей степени улучшит состояние онкологического больного – оптимальная симптоматическая терапия или токсическое специфическое лечение.

В отделении химиотерапии и отделении амбулаторных методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН имеется опыт по лечению пожилых больных с диссеминированным раком желудка. На основании собственного клинического материала мы попытались оценить переносимость и эффективность различных лекарственных комбинаций, базовыми цитостатическими агентами, которые являются производными платины (цисплатин, оксалиплатин). В схемы лечения также включали таксаны и фторпроизводные.

Цисплатин – производное платины первого поколения. Обладает дозозависимой нефротоксичностью, которая является как правило лимитирующей. Для преодоления нефротоксичности был разработан режим гидратации перед введением цисплатина, что подразумевает введение до 2 л физиологического раствора с последующим форсированным диурезом. У людей старшего возраста данная методика требует дополнительного мониторинга со стороны сердечно-сосудистой системы и откорректированной сопутствующей терапии. Расчет дозы цисплатина у пожилых больных должен проводиться перед каждым курсом лечения. Коррекция дозы проводится с учетом клиренса креатинина по формуле Коккрофта (при клиренсе креатинина 60-46 мл/мин. рекомендуется редукция).

Следующим дозолимитирующим фактором является нейротоксичность. Характеризуется периферическими нейропатиями, включая парестезии, мышечную слабость, судороги, тремор. Длительность и интенсивность неврологических расстройств определяются разовой и кумулятивной дозой препарата. У пожилых пациентов наблюдается обычно стойкая симптоматика, которая подвергается медленному

обратному развитию, что связано скорее всего, с неблагоприятным преморбидным фоном.

Отдельным пунктом стоит ототоксичность. Чаще всего возникает у пожилых больных при применении больших доз цисплатина, является кумулятивной и проявляется в виде потери слуха. В основном поражается Кортиев орган и улитка с разрушением волосковых эпителиальных клеток. Миелодепрессия цисплатина умеренная возникает примерно у 20-30% больных. Основным видом миелотоксичности является анемия. Гематологическая токсичность также обусловлена величиной дозы и возможно также является кумулятивной.

Цисплатин – высокоэметогенный препарат, поэтому его применение требует использование адекватных доз антиэметиков и дексаметазона.

Кардиотоксичность препарата минимальна.

Оксалиплатин (элоксатин) – производное платины третьего поколения. В предклинических исследованиях препарат проявил широкую противоопухолевую активность, в том числе, при 2 клеточных линиях рака желудка человека. Миелосупрессия и желудочно-кишечная токсичность проявляются лишь в умеренной степени. Случаев нефротоксичности и ототоксичности на фоне лечения элоксатином не отмечено. Характерным осложнением оксалиплатина является периферическая кумулятивная нейротоксичность. Проявляется острыми «холодовыми» парестезиями, является обратимой. У пожилых больных с сопутствующим диабетом и диабетической нейропатией риск нейротоксичности возрастает. Электрофизиологические исследования показали, что нейротоксичность может развиваться при кумулятивной дозе элоксатина 417 мг/м²

Капецитабин (кселода) – высокоэффективный и безопасный пероральный фторпиримидин. До-

минирующими нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, являются кожные реакции (ладонно-подошвенный синдром), реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, мукозиты, диарея) и слабость. Случаи миелосупрессии возникают довольно редко. Все виды токсичности достаточно хорошо купируются временным прерыванием лечения и модификацией доз препарата, а для коррекции ладонно-подошвенного синдрома широко используются препараты содержащие витамин В₆ (пиридоксин, нейромультивит). 70% метаболитов капецитабина экскретируется почками. Редукция дозы рекомендуется при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин., прекращение лечения – при клиренсе менее 30 мл/мин. Умеренное снижение печеночной функции не влияет на фармакокинетику препарата. Анализ фармакокинетики капецитабина показал его хорошую усвояемость у больных, ранее перенесших резекцию желудка, препаратом, хорошо переносится пожилыми больными.

Доцетаксел (Таксотер) – противоопухолевый препарат растительного происхождения (группа таксанов). Наиболее частыми побочными эффектами Таксотера являются обратимая нейтропения, периферическая нейропатия, миалгии, артралгии, мышечная слабость, реже отмечаются тромбоцитопения и анемия. Со стороны ЖКТ – тошнота, рвота, диарея, стоматит, эзофагит, колит.

У части больных наблюдается реакция гиперчувствительности на введение препарата. При кумулятивной дозе доцетаксела 400 мг/м² развивается синдром задержки жидкости в организме. Для купирования этих нежелательных явлений разработана специальная премедикация с использованием дексаметазона.

В настоящее время препарат имеет зарегистрированные показания в США и Европе для применения в I линии лечения при 4 видах опухолей: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка (2006 г.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении химиотерапии и отделении амбулаторных методов диагностики и лечения.

Анализировалась эффективность и токсичность трех схем лечения, включающих препараты платины.

Схема А.

Цисплатин 80 мг/м² в/в капельно в 1-й день, на фоне гипергидратации и антиэметической защиты, включающей блокаторы 5-НТЗ рецепторов и дексаметазон.

Капецитабин – внутрь по 1000 мг/м² x 2 раза в сутки с вечера 1-го дня по утро 15-го дня. Цикл – 21 день.

Схема В.

Оксалиплатин от 85 до 120 мг/м² (разведенный только на 5%-ой глюкозе) в/в капельно в течение 2 часов на фоне антиэметической защиты, включающей блокаторы 5-НТЗ рецепторов и дексаметазон.

Капецитабин – внутрь по 1000 мг/м² x 2 раза в сутки с вечера 1-го дня по утро 15-го дня. Цикл – 21 день.

Схема С.

Таксотер 75 мг/м² – 1-часовая в/в инфузия во 2-й день на фоне премедикации дексаметазоном по 8 мг внутрь за 13, 7 и 1 час до инфузии таксотера, затем по 8 мг каждые 12 часов на протяжении 3 суток.

Цисплатин 75 мг/м² – в/в капельно после таксотера во 2-й день на фоне гипергидратации и антиэметической защиты, включающей блокаторы 5-НТЗ рецепторов и дексаметазон.

5-фторурацил – по 500 мг/м² в/в капельно в течение 3 часов в 1, 2, 3-й дни.

Курсы повторялись каждые 28 дней.

Лечение проводилось до прогрессирования процесса или появления угрожающей жизни токсичности.

Эффективность лечения оценивалась каждые 2 курса химиотерапии у больных, получивших минимум 2 лечебных курса, согласно критериям ВОЗ.

В исследование включались пациенты при наличии морфологически подтвержденного неоперабельного или диссеминированного рака желудка, нерезектабельных метастазов или рецидива заболевания после оперативного лечения, а также пациенты, выполнение хирургического вмешательства которым

Химиотерапия при диссеминированном процессе носит паллиативный характер, поэтому каждый раз врачу приходится решать вопрос, что в большей степени улучшит состояние онкологического больного – оптимальная симптоматическая терапия или токсическое специфическое лечение.

невозможно вследствие сопутствующих заболеваний или отягощенного общего состояния.

Помимо этого критерии включения предполагали:

- возраст от 18 лет и старше;
- наличие по крайней мере одного очага не менее 2 см, измеряемого в двух взаимно перпендикулярных проекциях, или очага, оцениваемого по протяженности;
- общее состояние больного £3 по шкале ВОЗ;
- адекватную функцию костного мозга (Hb ≥ 9г/дл, нейтрофилы ≥ 2,0 × 10⁹/л, тромбоциты ≥ 100 × 10⁹/л), печени (нормальный уровень общего билирубина, АЛТ и АСТ ≥ 3N, щелочная фосфатаза ≥ 5N), почек (креатинин < 115мкмоль/л);



Таблица 1. Анализ проведенного хирургического лечения

Параметры / группа больных	Число больных				
	Вид операций	Вся группа 18 чел.	Схема А 6 чел.	Схема В 7 чел.	Схема С 5 чел.
Гастрэктомия *		14 (77,7%)	6 (100%)	3 (42,9%)	5 (100%)
Субтотальная проксимальная резекция желудка		2 (11,1%)	–	2 (28,6%)	–
Субтотальная дистальная резекция желудка		1 (5,6%)	–	1 (14,3%)	–
Радикальные		16 (88,8%)	6 (100%)	5 (74,4%)	5 (100%)
Паллиативные		1 (5,6%)	–	1 (14,3%)	–
Диагностическая лапароскопия		1 (5,6%)	–	1 (14,3%)	–

*одному пожилому пациенту была выполнена радикальная лапароскопическая гастрэктомия.

Таблица 2. Оценка общего состояния пациентов по шкале ВОЗ

Шкала ВОЗ	Вся группа	Схема А	Схема В	Схема С
0	7 (20,6%)	3 (25%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)
1	14 (41,2%)	5 (41,7%)	6 (54,5%)	3 (27,3%)
2	10 (29,4%)	4 (33,3%)	2 (18,2%)	4 (36,3%)
3	3 (8,8%)	–	–	3 (27,3%)

Таблица 3. Число больных по количеству курсов, проведенных одному больному

Количество курсов	Вся группа (34 человека)	Схема А (12 человек)	Схема В (11 человек)	Схема С (11 человек)
1	2 (5,9%)	–	–	2 (18,2%)
2	6 (17,6%)	1 (8,3%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)
3	1 (2,9%)	–	–	1 (9,1%)
4	7 (20,6%)	3 (25%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)
5	4 (11,8%)	3 (25%)	–	1 (9,1%)
6	7 (20,6%)	3 (25%)	3 (27,2%)	1 (9,1%)
7-10	7 (20,6%)	2 (16,7%)	2 (18,2%)	3 (27,2%)

– предполагаемую продолжительность жизни более 3 месяцев;
 – отсутствие химиотерапии с лечебной целью по поводу рака желудка;
 – адъювантная химиотерапия – если таковая проводилась – не должна была включать цисплатин, оксалиплатин или таксаны и должна быть закончена, по крайней

мере, за 6 месяцев до начала лечения.

Критерии исключения:

– наличие признаков кишечной непроходимости;
 – наличие признаков активного желудочно-кишечного кровотечения;
 – активный неконтролируемый инфекционный процесс;

– хроническая диарея;
 – метастатическое поражение ЦНС;
 – периферическая нейропатия \geq II степени по критериям NCIC;
 – сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, легочные заболевания, болезни печени и почек);
 – снижение клиренса креатинина менее 35 мл/мин.;
 – повышение уровня билирубина выше нормы;
 – психические расстройства, включая деменцию, шизофрению, алкоголизм.

В исследовании участвовало 110 больных. Из них лица пожилого возраста (от 65 лет и старше) составили 30,9% – 34 пациента. Мы представляем данные статистического анализа эффективности и токсичности химиотерапии у пожилых больных с диссеминированным раком желудка.

Согласно протоколу, лечение по схеме А (цисплатин/капецитабин) получили 12 больных, из них – 6 мужчин (50%) и 6 женщин (50%) в возрасте от 65 до 74 лет, медиана – 67 лет. Лечение по схеме В (элоксатин/капецитабин) проведено 11 пациентам: 8 мужчинам (72,7%) и 3 женщинам (27,3%) в возрасте от 65 до 83 лет, медиана – 72 года. Лечение по схеме С (цисплатин/таксотер/5-ФУ) также проведено 11 больным, из них 6 мужчин (54,4%) и 5 женщин (45,4%) в возрасте от 65 до 77 лет, медиана – 69 лет. Всего 34 пациента, медиана – 69 лет.

Предшествующее хирургическое лечение было у 18 (52,9%) больных: у 6 (50%) – из группы А, у 7 (63,6%) – из группы В, у 5 (45,5%) – из группы С (таблица 1).

Контингент включенных в исследование больных характеризовался обширным распространением опухолевого процесса и тяжестью состояния. Вовлечение в опухолевый процесс одного органа наблюдалось у 7 (20,6%) па-

циентов, 2 органов – у 12 (35,5%) пациентов, 3 – у 6 (17,6%), более 3 органов – у 9 (26,5%) больных.

Распространенность и локализация опухолевого поражения была следующая*:

– первичная опухоль – 17 (50%) больных;

– метастатическое поражение регионарных лимфоузлов – 19 (55,9%) больных;

– метастатическое поражение периферических лимфоузлов – 6 (17,7%) больных;

– метастатическое поражение большого сальника – 5 (15,2%);

– метастатическое поражение брюшины – 6 (17,7%);

– клинически значимый асцит – 7 (20,6%);

– метастатическое поражение печени – 18 (52,9%);

– метастатическое поражение легких – 9 (26,5%);

– клинически значимый плеврит – 2 (5,9%);

– метастатическое поражение костей скелета – 2 (5,9%);

– метастатическое поражение мягких тканей – 1 (2,9%);

– метастатическое поражение органов малого таза – 3 (8,8%).

*данные на всю группу – 34 человека.

На момент начала химиотерапии проводилась оценка общего состояния пожилых пациентов по шкале ВОЗ. Данные представлены в таблице 2.

Необходимо добавить, что состояние практически всех пациентов было отягощено хронической сопутствующей патологией. Так в группе цисплатин/капецитабин одиннадцать человек (91,7%) страдали различными по степени тяжести заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 2 (16,7%) в анамнезе перенесли тяжелые инфекции (гепатит, менингит), у 3 пациентов был выявлен сахарный диабет. В группу элоксатин/капецитабин были включены 3 (27,3%) пациента с хронической патологией мочевыводящих путей,

Таблица 4. Эффективность лечения					
Параметры/ группа больных	Вся группа	Схема А	Схема В	Схема С	
Число больных	34	12	11	11	
Полная регрессия опухоли	1 (2,9%)	1 (8,3%)	–	–	
Частичная регрессия опухоли	17 (50%)	7 (58,3%)	5 (45,5%)	5 (45,4%)	
Стабилизация болезни	12 (35,3%)	4 (33,3%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)	
Прогрессирование болезни	2 (5,9%)	–	1 (9,1%)	1 (9,1%)	
Не оценены (1 курс)	2 (5,9%)	–	–	2 (18,2%)	
Общая эффективность лечения	18 (56,3%)	8 (66,7%)	5 (45,5%)	5 (55,6%)	
Медиана длительности эффекта	3,8 мес.	4,85 мес.	2,57 мес.	2,1 мес.	
Продолжительность полной регрессии		9,8 мес.			
Продолжительность частичной регрессии	3,67 мес.	3,93 мес.	2,57 мес.	2,10 мес.	
Длительность стабилизации	4,88 мес.	3,98 мес.	5,40 мес.	7,93 мес.	
Медиана времени до прогрессирования	4,83 мес.	4,83 мес.	5,13 мес.	4,8 мес.	
Общая выживаемость (медиана)	8,8 мес.	10,74 мес.	8,61 мес.	7,5 мес.	
1-летняя выживаемость, %	40,2±8,8	45,0±14,6	29,9±14,8	35,4±14,7	
1 год пережили	7 чел.	3 чел.	2 чел.	2 чел.	
Безрецидивная выживаемость (медиана)	5,0 мес.	4,8 мес.	5,2 мес.	4,6 мес.	
1-летняя безрецидивная выживаемость, %	9,7±5,3	12,0±9,2	–	–	
Более 1 года без прогрессирования	1 чел.	1 чел.	0	0	

9 (81,8%) – с сердечно-сосудистой патологией.

Всего проведено 165 курсов химиотерапии: 62 – по схеме цисплатин/капецитабин, 49 – по схеме элоксатин/капецитабин и 54 курса – по программе цисплатин/таксотер/5-фу. Данные по больным представлены в таблице 3.

Оценка результатов химиотерапии производилась в соответствии с критериями ВОЗ после каждого двух курсов химиотерапии. 2 (18,2%) пациентам в группе С был проведен только 1 курс лечения, в

связи с чем они не были включены в число оцененных больных.

Результаты лечения представлены в таблице 4.

Общая эффективность лечения составила 56,3%, при медиане длительности эффекта 3,8 месяца, медиане времени до прогрессирования болезни – 4,8 месяцев и медиане общей выживаемости – 8,8 месяца, 1 год прожили 40,2% больных.

Оценена токсичность 165 курсов химиотерапии у 34 больных. Гематологическая токсичность, в

Таблица 5. Гематологическая токсичность

Показатели крови	Степень	Вся группа	Схема А	Схема В	Схема С
		34 больных	12 больных	11 больных	11 больных
Гемоглобин	0	47,1	25	90,9	27,3
	1	17,7	25	9,1	18,2
	2	23,5	25	–	45,4
	3	11,8	25	–	9,1
	4	–	–	–	–
Лейкоциты	0	58,8	58,3	81,8	40
	1	14,7	16,7	18,2	10
	2	14,7	25,0	–	20
	3	8,8	–	–	30
	4	–	–	–	–
Нейтрофилы	0	61,8	49,9	90,9	40
	1	11,8	16,7	9,1	10
	2	8,8	16,7	–	10
	3	8,8	16,7	–	10
	4	8,8	–	–	30
Тромбоциты	0	85,3	66,6	90,9	100
	1	8,8	16,7	9,1	–
	2	5,9	16,7	–	–
	3	–	–	–	–
	4	–	–	–	–
Гемоглобин		165 курсов	62 курса	49 курсов	54 курса
	0	60,1	50	98,0	37,0
	1	24,2	25,4	2,0	42,6
	2	13,3	19,3	–	18,5
	3	2,4	4,8	–	1,9
	4	–	–	–	–
Лейкоциты	0	78,2	75,8	91,8	68,5
	1	12,1	16,1	8,2	11,1
	2	7,9	8,1	–	14,8
	3	1,8	–	–	5,6
	4	–	–	–	–
Нейтрофилы	0	78,2	75,8	95,9	64,8
	1	8,5	9,7	4,1	11,1
	2	6,7	11,3	–	7,4
	3	4,2	3,2	–	9,3
	4	2,4	–	–	7,4

частности нейтропения, явилась дозолимитирующим видом токсичности, но была умеренно выраженной и обратимой. В целом нейтропения наблюдалась у 38,2%

больных, при этом нейтропения III-IV степени – у 17,6 % на 6,6% курсов. Наибольшая частота развития нейтропений III-IV степени была у пациентов, получающих ле-

чение по схеме С – 40% на 16,7% курсов. Наиболее щадящей была схема с элоксатином (В), где падения нейтрофилов до III-IV степени не отмечено. Схема А заняла среднее положение по уровню нейтропений – только III степени у 16,7% на 3,2% курсов. Уровень падения гемоглобина достиг 3 степени у 11,8% больных на 2,4% курсов. Наибольшее число анемий III степени, 25% на 4,8% курсов, наблюдалось у больных, оценена токсичность 138 курсов химиотерапии у 31 больного: 84 курсов на схеме А. Результаты анализа токсичности представлены в таблице 5.

Негематологическая токсичность была редкой, как правило, не превышала II степени. Тошнота (I-III степени) и рвота (I-II степени) чаще регистрировались у больных, получавших цисплатин, и отмечены при проведении 26,1% курсов и 10,3% курсов соответственно. Ладонно-подошвенный синдром III степени был только в группе цисплатин/капецитабин, составил 16,7% на 3,25% курсов.

При лечении таксотером и цисплатином нейротоксичность является одним из видов дозолимитирующей токсичности. В нашем исследовании первые признаки нейротоксичности появлялись после проведения 5-6 курсов лечения. Нейротоксичность I-III степени наблюдалась у 38,2% больных на 24,8% курсов.

Редукция доз цитостатиков проведена у 17 (50%) из 34 больных: у 6 (50%) из группы А, у 4 (36,6%) из группы В и у 7 (63,3%) из группы С. Анализируя данные по редукции доз в группе С (цисплатин/таксотер/5фу) как наиболее обширной, мы получили, что причинами редукции доз группы С послужили: исходная тяжесть состояния – 2 больных, исходное снижение клиренса креатинина – 2 больных, исходное повышение уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы – 1 больной, фебрильная нейтропения в процессе лечения – 1 больной, нефротоксичность в процессе лечения – 1 больной.

2 пожилым больным в процессе лечения была произведена повторная редукция доз: 1 боль-

ному – вследствие повторяющейся неконтролируемой диареи II степени, потребовавшей в конечном итоге отмены 5-ФУ, и 1 больному – вследствие нейротоксичности.

Полученные результаты лечения пожилых больных сопоставимы с эффективностью основных комбинаций, применяемых в мировой практике для различных возрастных категорий. Объективный эффект – 56,3%, медиана времени до прогрессирования болезни – 4,8 мес., медиана выживаемости – 8,8 мес.

Возрастное снижение клиренса креатинина и ограниченные возможности применения гипергидратации лимитировали использование цисплатина у лиц пожилого возраста. Однако наши исследования свидетельствуют о том, что и цисплатин может успешно применяться для лечения пожилых больных. Введение в клиническую практику цитостатиков последнего поколения (таксаны, оксалиплатин, кселода и т. д.) и создаваемые на их основе режимы расширили возможности применения химиотерапии у лиц пожилого возраста.

Результаты нашего исследования подтверждают возможность проведения активной химиотерапии лицам пожилого возраста. Адаптация доз в соответствии с объективным статусом больного и функциональным состоянием организма позволяет проводить стандартную химиотерапию без снижения эффективности и увеличения токсичности лечения. 

Таблица 6. Негематологическая токсичность (%)

Вид	Степень	На пациента				На курс			
		Вся гр. 34 чел.	Схема А 12 чел.	Схема В 11 чел.	Схема С 11 чел.	Вся гр. 165 курсов	Схема А 62 курса	Схема В 49 курсов	Схема С 54 курса
стоматит	0	91,2	91,7	90,9	90,9	98,2	98,4	88,0	98,1
	1	5,9	8,3	9,1	–	1,2	1,6	2,0	–
	2	2,9	–	–	9,1	0,6	–	–	1,9
диарея	0	82,4	83,3	100	63,6	95,2	96,8	100	88,9
	1	8,8	8,3	–	18,2	2,4	1,6	–	5,5
	2	8,8	8,3	–	18,2	2,4	1,6	–	5,5
тошнота	0	50	25	72,7	54,5	73,9	58,1	87,8	79,6
	1	14,7	25	9,1	9,1	15,8	29,0	8,1	7,4
	2	29,4	33,3	18,2	36,4	9,1	9,7	4,1	13
	3	5,9	16,7	–	–	1,2	3,2	–	–
рвота	0	79,4	75	100	63,6	89,7	90,4	100	79,6
	1	5,9	16,7	–	0	4,2	4,8	–	7,4
	2	14,7	8,3	–	36,4	6,1	4,8	–	13
Hand-foot (ладонно-подошвенный синдром)	0	73,9	75	72,7	–	83,8	87,1	79,6	–
	1	8,7	–	18,2	–	11,7	6,5	18,4	–
	2	8,7	8,3	9,1	–	2,7	3,2	2,0	–
	3	8,7	16,7	–	–	1,8	3,2	–	–
Печеночная	0	73,5	58,3	81,8	81,8	86,1	82,3	89,8	87
	1	11,8	8,3	9,1	18,2	9,7	9,7	6,1	13
	2	11,8	25,1	9,1	–	3,6	6,4	4,1	–
	3	2,9	8,3	–	–	0,6	1,6	–	–
Почечная	0	91,2	91,7	100	81,8	95,8	98,4	100	88,7
	1	5,9	8,3	–	9,1	2,4	1,6	–	5,6
	2	2,9	–	–	9,1	1,8	–	–	5,6
Сердечно-сосудистая	0	85,3	83,4	81,8	90,9	97,0	96,8	96,0	98,1
	1	8,8	9,3	9,1	9,1	1,8	1,6	2,0	1,9
	2	5,9	9,3	9,1	–	1,2	1,6	2,0	–
Нейротоксичность	0	61,8	66,7	54,5	63,6	75,2	80,7	71,4	72,2
	1	20,6	16,7	27,3	18,2	19,4	14,5	24,5	20,4
	2	14,7	8,3	18,2	18,2	4,8	3,2	4,1	7,4
	3	2,9	8,3	–	–	0,6	1,6	–	–

Список литературы:

- Cohen P. J. Cancer and the functional status of elderly. Cancer, 1997; 80, 1983.
- Nikolaou K. The problem of the aging population in Europe. Proc. Of OECL, May 10-12, 1996, Athens; p.18 (L-17).
- Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001г. под редакцией М.И.Давыдова и Е.М.Аксель. Медицинское информационное агентство. Москва-2003. Избранные лекции по клинической онкологии.
- Давыдов М. И., Тер-Ованесов. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Современная онкология. Том 2, №1, 2000, с. 4-10.
- de Rijke JM, Schouten LJ, Shouten HC et al. Age-specific differences in the diagnostics and treatment of cancer patients aged 50 years and older in the province of Limburg, The Netherlands. Ann Oncol; 1996; 7: 677-85.
- Newcomb P.A., Carbone P.P. Cancer treatment and age: Patients perspectives. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1580-4.
- Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство под редакцией Н. И. Переводчиковой. 2000. Стр. 40.
- Fentiman I, Trelli U, Monfardini S et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? Lanset, 1990,335 I: 1020-2.
- Monfardini S, Yancik. Cancer in the elderly: meeting the challenge of an aging population. J Natl Cancer Inst, 1993; 85:532-8.
- Monfardini S. Chemotherapy guidelines for elderly cancer patients are overdue. J Oncology in Practice, 1998; N 2: 19-20.
- Bonadonna G, Valagussa P. Dose – response effect of adjuvant chemotherapy in breast c. N cancer. Engl J Med 1981; 304: 10-15.
- Arriagada R, Le Chevalier Th, Pignon JP et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. New Engl J Med 1993; 329: 1848-52.
- Turner N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: Basic and clinical considerations. Annu Toxicol, 1992; 32:271-302.
- Cova D, Berreta G and Balducci L. Cancer Chemotherapy in the older patient. In: Comprehensive Geriatric Oncology (Balducci L, Lyman GH and Ershler WB,eds), Hardwood Academic press, London, 1998; 429-411.
- Balducci L and Extermann M. Cancer Chemotherapy in the older patient. Cancer, 1997; 80: 1317.
- Baker SD and Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. Clin. Geriatr. Med, 1997; 13:169.
- Balducci L, Extermann M. Difficulties in treating older patients with cancer. J Oncology in Practice, 1998; 2: 15-18.

Полный список литературы находится в редакции.

В.В. ПТУШКИН

Д.м.н.,
НИИ детской гематологии,
онкологии, иммунологии,
Москва

Тромботические осложнения в онкологии: профилактика и лечение

Венозные тромбозы/эмболии являются частым осложнением у пациентов с неоплазиями. Известно, что тромбоз эмболии легочной артерии является причиной смерти каждого седьмого пациента, госпитализированного в связи с опухолью. Среди этой группы больных две трети имеют ограниченное местным распространением заболевание или метастатический процесс с минимальной распространенностью, то есть речь идет о пациентах с высоким шансом на излечение.

Абсолютная частота верифицированных тромботических осложнений при раке колеблется от стандартной, как для здоровой популяции данного возраста (для женщин после операции с нодуснегативным РМЖ она менее 0,2%) до 30,7% (рак поджелудочной железы), и составляет в среднем около 15% (2,3). В реальности она, по-видимому, еще выше, так как венозные тромбозы/эмболии зачастую протекают асимптоматично или с минимальными клиническими проявлениями. Риск этих осложнений, будучи максимальным в первые месяцы после диагностики опухоли, несколько снижается со временем, но остается

значительно выше популяционной нормы. По данным исследования, проведенного в Нидерландах даже в случае успешного лечения опухоли риск тромбоз эмболии возвращается к популяционному уровню лишь через 15 лет от момента постановки диагноза.

Что же лежит в основе склонности онкологических больных к тромбозам? В целом ряде случаев это комбинация факторов. Опухолевые клетки способны выделять тканевой тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза). Иммуный ответ на наличие опухоли сопровождается ростом содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон гамма), способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток, так и эндотелий сосудов. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства. Да и сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за

счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации. Как следствие, весомая часть онкологических больных подвержена венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени/тромбоз эмболии легочной артерии) (4).

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющих тромботических осложнений (5). Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением. В то же время разработка эффективной противотромботической стратегии онкологических больных препятствует разнообразию факторов риска тромбообразования. Дополнительные трудности в ее реализации создают противоопухолевые воздействия (операции, химиотерапия), повышающие риск кровотечений за счет повреждения сосудов и тромбоцитопении. С 1970-х годов в клиническую практику последовательно входят различные методы лечения и профилактики тромботических осложнений. Исторически первыми использовались антиагреганты, затем с возрастающим успехом стали применяться низкие дозы нефракционированных гепаринов (НГ) и стандартные (низкие) дозы антивитаминов К. В то же время по данным исследования FRONTLINE

С 1970-х годов в клиническую практику последовательно входят различные методы лечения и профилактики тромботических осложнений. Исторически первыми использовались антиагреганты, затем с возрастающим успехом стали применяться низкие дозы нефракционированных гепаринов (НГ) и стандартные (низкие) дозы антивитаминов К.

(фундаментальное исследование тромбозов в онкологии), если половина оперированных больных с неоплазиями получает рутинную тромбопрофилактику, то в группе больных без операции онкологи применяют антикоагулянты менее чем в 5% случаев (6). Причиной этого является недооценка риска тромботических осложнений и высокая частота кровотечений при применении антикоагулянтов при раке. Достаточно мало исследований посвящено выявлению факторов риска тромбозов внутри группы онкологических больных, позволивших определить максимально угрожаемые когорты пациентов с целью ограничить потенциально опасное лечение. В некоторых из подобных исследований дополнительными факторами риска признаны госпитализация, наличие тромбозов в анамнезе или указание на высокий семейный риск тромбообразования, химиотерапия, повышение температуры, особенно на фоне реакции воспаления (высокий уровень СРБ) (7). По данным немецкого регистрационного исследования отсутствие перечисленных факторов риска сопровождалось риском тромбозов 2,3%, в то время как наличие всех факторов увеличивало эту вероятность до 72% (8). Цитируемые данные свидетельствуют о необходимости разработки и применения действенных методов профилактики тромбозов у онкологических больных.

ПРОФИЛАКТИКА В ГРУППАХ МАКСИМАЛЬНОГО РИСКА

Госпитализированные больные. Факт госпитализации у онкологических больных может дополнительно увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства. Если онкологические больные госпитализируются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным добавочным риском для них являются

терминальная стадия застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис. Добавление к этой комбинации таких факторов, как преклонный возраст и тромботическая болезнь в анамнезе, делает риск тромбозов чрезвычайно высоким.

Интракавальные фильтры. В ряде случаев геморрагические осложнения или их высокий риск (планируемое оперативное вмешательство, метастазы в ЦНС, тромбоцитопения) позволяют использовать для предотвращения тромбоэмболий лишь механические средства (кавальные фильтры). Этот метод признается не всеми экспертами в связи с высоким риском повторных тромбозов вен нижних конечностей без системной антикоагулянтной терапии и отсутствием подтвержденных данных о продлении жизни в случае распространенных опухолей (9). Если фильтр все же был установлен, то некоторые авторы рекомендуют немедленно восстанавливать системную антикоагулянтную терапию после купирования кровотечения или снижения его риска (10).

Антикоагулянтная терапия. В нескольких контролируемых исследованиях применение НГ или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (дальтепарин, эноксапарин) (11, 12) позволяло снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий в сравнении с плацебо в группе общетерапевтических больных. В самом крупном исследовании PREVENT (12), включившем 3706 пациентов, назначение дальтепарина позволило практически вдвое (5,0% против 2,8%) снизить частоту симптоматических тромбозов или смерти в сравнении с плацебо ($p=0,0015$). Двое больных в контрольной группе (ни одного в группе дальтепарина) к концу исследования погибли от тромбоэмболии легочной артерии. В исследовании по прямому сравнению НГ и НМГ (эноксапарин) у 877 госпитализированных больных применение НМГ сопровождалось, по данным венографии, значимо меньшей частотой

тромбозов, а также гибели больных (15% против 22%, $p=0,04$). Эти данные подтверждает ретроспективный анализ, сравнивающий эффективность тромбопрофилактики эноксапарином и НГ у госпитализированных пациен-

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющими тромботических осложнений. Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением.

тов. Частота тромбозов в группе НМГ составила 1,7% против 6,3% в группе НГ ($p<0,001$) при сопоставимой частоте геморрагических осложнений (5,2% против 5%) и госпитальным затратам (\$18,777 против \$17,600) (22). Использование нового антикоагулянта фондапаринукса (ингибитора фактора Ха) оказалось также успешным у госпитализированных больных с высоким риском тромбозов. Применение данного препарата или плацебо у 849 пациентов сопровождалось снижением частоты симптоматических венозных тромбозов в группе антикоагулянта до 5,6% (10,5% в контрольной группе). Фатальные тромбоэмболии имели место у 5 больных в группе плацебо и ни у одного пациента в группе фондапаринукса (13). В то же время узконаправленных исследований в группах госпитализированных больных с неоплазиями до настоящего времени не проводилось. Исключение составляют онкологические пациенты, получающие противотромботическую профилактику в связи с наличием центрального венозного катетера. По данным ранних исследований наличие подключичного катетера значимо увеличивает риск тромбозов вен верхних конечностей (14). Описано так-

же развитие симптоматических тромбозов подключичной вены у онкологических больных с катетеризацией этой вены (15). Было проведено несколько исследований по профилактике тромботических осложнений в области катетеризации с использованием антивитаминов К (варфарин). Если в первом из них отмечено трехкратное (с 37,5% до 9,5%) снижение частоты тромбозов по сравнению с контролем по данным венографии (16), то в двух других положительного эффекта достигнуто не было (17, 18). При этом значительно возросла частота геморрагических осложнений. Результаты исследований с НМГ, проводимых по аналогичной схеме, также оказались противоречивыми. Так, если исследование, в котором онкологические больные с катетеризацией центральной вены получали дальтепарин в дозе 2500 МЕ/день или плацебо, было остановлено досрочно в связи с высокой частотой тромбозов в группе плацебо (60% против 10%, $p=0,002$) (19). То в аналогичном исследовании у 425 больных различий в частоте тромбозов в группе дальтепарина и плацебо не наблюдалось (20). При этом отмечена общая низкая частота тромбозов в обеих группах (3,7% и 3,4%). Авторы высказывают предположение, что современные катетеры, благодаря атромбогенности их поверхности, редко вызывают тромбозы. Это в какой-то мере подтверждают результаты недавних проспективных исследований (21).

На основании анализа существующих данных, Американское общество торакальных хирургов рекомендует госпитализированному онкологическому больному, имеющие факторы риска, такие как застойная сердечная недостаточность, обструктивное заболевание легких или септическое состояние, проводить профилактику низкими дозами НГ (5000 МЕ 3 раза в сутки) или НМГ (в дозе менее 3400 МЕ 1 раз в сутки). Рутинная профилактика тромбозов в случае длительного стояния сосудистых катетеров не показана (23).

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОЗОВ/ЭМБОЛИЙ

Оперативные вмешательства у больных с неоплазиями дополнительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей значительно активируют систему свертывания. По мнению некоторых авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить в категорию высокого риска этих осложнений, сопоставимого с ортопедическими вмешательствами. Исследования, проводимые у больных, получавших оперативное пособие на брюшной полости, выявили высокую эффективность НМГ. В одно из наиболее крупных исследований было включено 2050 больных,

67% из которых имели различные опухоли (24). Пациенты получали профилактически фиксированную дозу дальтепарина 2500 или 5000 МЕ однократно в сутки за 3 часа до и в течение 7 дней после операции на брюшной полости. Доза в 5000 МЕ оказалась значительно более эффективной и частота тромбозов глубоких вен голени составила 8,5% против 14,9% у больных, получавших дозу 2500 МЕ в сутки. Частота геморрагических осложнений при этом значимо не различалась и составила для этих групп 4,6% и 3,6%. Это исследование помимо высокой эффективности продемонстрировало также удобство и безопасность использования НМГ при профилактике послеоперационных тромботических осложнений у больных с опухолевыми заболеваниями.

В дальнейшем было проведено еще несколько исследований, направленных на определение оптимальной длительности проведения профилактики после операций. Эта проблема стала обсуждаться после получения данных о сохранении активации системы свертывания (повышения уровня D-димера) на протяжении 2-3 недель после хирургического вмешательства. Попытки увеличить длительность терапии были реализованы в рандомизированном контролируемом исследовании FAME (25). Больным после больших операций на брюшной полости было осуществлено назначение дальтепарина в дозе 5000 МЕ в сутки в течение одной недели или четырех недель. На 28-й день пациентам проводилась билатеральная венография для детекции тромбоза глубоких вен голени. Отдельно анализировалась подгруппа больных, включавшая 198 пациентов с опухолевыми заболеваниями. В этой подгруппе увеличение длительности послеоперационной профилактики с одной до четырех недель снизило частоту подтвержденных тромбозов с 19,6%

Оперативные вмешательства у больных с неоплазиями дополнительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей значительно активируют систему свертывания. По мнению некоторых авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить в категорию высокого риска этих осложнений, сопоставимого с ортопедическими вмешательствами.

до 8,8%, а также значительно снизило частоту проксимальных тромбозов глубоких вен голени (с 10,4% до 2,2% – 80% снижение риска, $p=0,02$), что является особенно важным в связи с увеличенным риском тромбозов, особенно при последнем варианте тромбозов. В аналогичном исследовании с использованием эноксапарина (ENOXACAN 2) увеличение длительности профилактики с 6-10 до 28 дней после абдоминального оперативного пособия у больных с неоплазиями значительно снизило частоту тромбозов (26). Частота тромбозов глубоких вен голени/тромбозов к 30 дню после операции составила 12% при кратком назначении НМГ и 4,8% при длительном их назначении ($p=0,02$). В течение трех месяцев наблюдения это соотношение сохранялось (соответственно 13,8% против 5,5%, $p=0,01$).

Американское общество торакальных хирургов рекомендует рассматривать общие оперативные вмешательства среднего риска у онкологических больных, как операции высокого риска тромбозирования, и требует проводить профилактику НГ 5000 МЕ 3 раза в сутки или НМГ в дозе более 3400 МЕ 1 раз в сутки (23). Наличие дополнительных факторов риска (анамнестические указания на тромбозы, возраст более 60 лет, ожирение, химиотерапия) должно сопровождаться добавлением к назначению гепарина механических средств (компрессионные градуированные чулки и/или пневматические компрессионные накладки). Целесообразно также увеличение длительности тромбопрофилактики в этой группе пациентов до 4 недель.

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Тромболитическая терапия. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена) используется, как правило, в случае тромбозов легочной артерии. Тромбозы вен, за исключением массивного илеофemorального

тромбоза, не являются показанием для данного варианта антикоагулянтной терапии. Результаты применения тромболитиков при ТЭЛА в сравнении с гепаринами неоднозначны. Если разделить все случаи тромбозов на 2 категории: протекающие с нарушением гемодинамики (систолическое давление менее 90-100 мм ртутного столба) и без нарушений гемодинамики, то вторая категория больных, а это большинство пациентов, от тромболитической терапии ничего не выигрывает. Результаты использования тромболитиков у них сопоставимы с результатами применения гепаринов (летальность 3,3% против 2,4% в группе гепаринов). Напротив, при нарушениях гемодинамики тромболитическая терапия позволяет значительно (с 19% до 9,4%) снизить частоту повторных ТЭЛА и смерти пациентов. Это сопровождается двукратным (с 12,7% до 6,2%) снижением летальности больных с ТЭЛА (27). В последние годы появились исследования, позволяющие рекомендовать тромболитическую терапию также больным с изменениями УЗИ сердца (дисфункция правого желудочка) даже при стабильной гемодинамике (28). Следует, однако, отметить необходимость дополнительных исследований безопасности более широкого использования тромболитической терапии у онкологических больных с учетом высокого риска кровотечений.

Начальная антикоагулянтная терапия. Антикоагулянты (НФ и НМГ) назначаются по возможности немедленно после установления диагноза тромбоза. НГ назначают 4 раза в день внутривенно или подкожно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5-2,5 раза. Необходимо принять во внимание, что реагенты для определения АЧТВ различных компаний, или даже разных партий одной компании, могут давать отличающиеся показатели на одно и то же содержание

гепарина. Для компенсации этих различий с практической точки зрения целесообразно терапевтический уровень для каждой партии устанавливать с помощью титрования гепарина протамином или уровня анти Ха активности (0,35-0,67 Ед/мл) (29). НМГ не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов раз в 10 дней) и вводятся 1 (дальтепарин) или 2 (надропарин, эноксапарин) раза в день. Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению нефракционированных гепаринов низкомолекулярными.

Больные с опухолевыми заболеваниями, у которых отмечались тромбозы/тромбозы, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений в течение последующих 3-6 месяцев и им часто проводят длительную антикоагулянтную терапию с целью вторичной профилактики тромбозов. При этом, как правило, назначают непрямые антикоагулянты (антивитамины К) перорально.

НГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (почечный клиренс молекулярных гепаринов), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать срочной остановки антикоагулянтной терапии. В этом случае НГ вводят путем постоянной внутривенной инфузии, которую немедленно прерывают в случае развития жизнеопасного кровотечения и вводят антидот (протамин сульфат).

В последние годы появились новые прямые антикоагулянты. Это препараты ингибирующие фактор Ха (фондапаринукс) или фактор IIa (ксимелаготран). Фондапаринукс по эффективности и токсичности оказался сопоставим с НМГ (30), в то время как ксимелаготран, не уступая в эффекте надропарину, вызывал более чем трехкратное увеличение

печеночных ферментов у каждого десятого больного (31).

Длительная антикоагулянтная терапия. Больные с опухолевыми заболеваниями, у которых отмечались тромбозы/тромбоэмболии, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений в течение последующих 3-6 месяцев и им часто проводят длительную антикоагулянтную терапию с целью вторичной профилактики тромбозов. При этом, как правило, назначают непрямые антикоагулянты (антивитамины К) перорально. Начинают антивитамины К с первого дня применения гепаринов и по достижении уровня гипокоагуляции 2-3 МНО (международное нормализованное отношение – INR), гепарины отменяют при условии, что они вводились как минимум 5 дней. Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском тромбозов, например после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время общая эффективность противотромботической терапии непрямыми антикоагулянтами у онкологических больных, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных без опухолей. В одном из проспективных исследований 842 пациента с тромбоэмболической болезнью в анамнезе (181 больной с опухолевым заболеванием и 661 больной без неоплазий) получали стандартную терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин) с целью вторичной профилактики тромботических осложнений

(33). В течение года наблюдения частота рецидивов тромбозов/тромбоэмболий была выше в 3,2 раза среди больных с опухолевыми новообразованиями, чем у больных, не имеющих рака (20,7% и 6,8% соответственно). В то же время геморрагические осложнения были значимо более частыми в группе больных с неоплазиями (12,4% против 4,9%). Повышенная кровоточивость коррелировала с распространенностью опухоли, чаще развивалась в первый месяц терапии, но не могла быть объяснена «перелеченностью». Аналогичные данные были получены и в исследовании Nutten (2000), показавшем, что частота повторных тромбозов соответственно для онкологической и не онкологической групп больных, получавших антикоагулянтную терапию, составляла 27,1% и 9,0%. При этом частота геморрагических осложнений в тех же группах была 13,3% и 2,1% (32).

Результаты этих исследований свидетельствуют о меньшей эффективности профилактического назначения непрямым антикоагулянтам у больных с неоплазиями в сравнении с аналогичными по степени риска тромбозов группами больных без опухолей при большем риске геморрагических осложнений. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводит к непредсказуемым колебаниям концентрации этой

группы препаратов. Необходимость экстренных оперативных вмешательств повышает риск осложнений в связи с противосвертывающим эффектом, сохраняющимся 2-3 дня после отмены непрямым антикоагулянтам. Проведение химиотерапии осложняющейся тромбоцитопенией и диктующей необходимость прерывания противосвертывающей терапии заставляет проводить постоянный лабораторный контроль уровня гипокоагуляции, что не всегда удобно у больных с ограниченным венозным доступом. Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать НМГ. Последняя группа препаратов имеет благоприятный профиль лекарственных взаимодействий и может эффективно применяться у больных резистентных к терапии антивитаминами К.

Недавно опубликованы результаты контролируемого исследования CLOT (34), сравнивающего эффективность длительного вторичного профилактического назначения НМГ (дальтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у больных с опухолевыми заболеваниями и венозной тромботической болезнью (тромбозы глубоких вен голени и/или тромбоэмболии легочной артерии). Из включенных 676 больных 338 были рандомизированы в группу, получавшую дальтепарин и 338 в группу, получавшую непрямые антикоагулянты перорально под контролем международного нормализованного ратю (это принятый показатель, определяющийся отношением времени свертывания тромбопластиналюбой компании ко времени свертывания референтного тромбопластина, нивелирует различия в реактивах различных компаний и данные вкладываются в упаковки с тромбопластином) на протяжении 6 месяцев. Группы больных были уравновешены по факторам риска. Солидные опухоли имели 90% пациентов, и распространенный процесс отмечался у 67% больных в обеих группах. В течение 6 месяцев наблюдения венозные тромбозы и/или тром-

Факт госпитализации у онкологических больных может дополнительно увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства. Если онкологические больные госпитализируются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным добавочным риском для них являются терминальные стадии застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис.

боэмболии легочной артерии возникли у 17% в группе антивитаминов К и 9% в группе дальтепарина (HR=0,48; p=0.002). Риск геморрагических осложнений был сопоставим в обеих группах. Кровотечения имели место у 14% и 19% (большие кровотечения у 6% и 4%) больных в группах НМГ и непрямых антикоагулянтов соответственно. Общая выживаемость в период исследования составила 41% для группы дальтепарина и 39% для антивитаминов К (p=0,53). Авторы делают вывод о большей эффективности НМГ в профилактике повторных тромботических осложнений в сравнении с непрямыми антикоагулянтами у больных с опухолевыми заболеваниями без повышения риска геморрагических осложнений.

Во втором исследовании (35) 200 больных с различными опухолями и проксимальным симптоматическим тромбозом вен нижних конечностей рандомизированно получали тинзапарин однократно в течение 3 месяцев (100 пациентов) или тинзапарин в течение 5 дней с переходом на антивитамины К, назначаемые также в течение 3 месяцев (100 пациентов). К моменту финального обследования через 12 месяцев повторные тромбозы/эмболии развились у 16 больных, получавших антивитамины К (16%) и у 7 больных (7%) в группе низкомолекулярного гепарина (p=0,044). Кровотечения (чаще малые) имели место в 27% случаев среди получавших тинзапарин и в 24% случаев в группе, получавших непрямые антикоагулянты.

Американское общество торакальных хирургов (АССР) рекомендует применение дальтепарина (200 МЕ/кг в течение 1 месяца с последующим снижением до 150 МЕ/кг) или тинзапарина (175 МЕ/кг) для продленной (3-6 месяцев) антикоагулянтной терапии у онкологических больных (36). К недостаткам применения НМГ относится большая стоимость лечения, которую можно принять во внимание. В нескольких фармакоэкономических исследованиях

стоимость профилактики НМГ была выше, хотя подавляющее большинство пациентов выбирали именно этот способ профилактики как более удобный.

ВЛИЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Вопросы взаимосвязи активации свертывающей системы и прогрессии рака обсуждаются достаточно давно. Активированные факторы свертывания оказывают выраженное воздействие на клетки рака. Известно, что тромбин помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами (PAR), расположенными на тромбоцитах, эндотелиальных и опухолевых клетках (8-37). Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток рака (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур, необходимых для роста опухоли (9-38). Длительная активация системы свертывания у пациентов без рака увеличивает вероятность возникновения опухолей, в частности опухолей ЖКТ (51). Принимая во внимание вышесказанные факты, представляется интересным проследить риск возникновения и характера течения опухоли при торможении активации протеаз каскада свертывания крови на фоне антикоагулянтной терапии.

В крупном скандинавском исследовании 902 взрослых пациента без опухоли после первого эпизода тромбоза/тромбоэмболии получали непрямые антикоагулянты с целью вторичной профилактики. Половина из них получала варфарин 6 недель, а вторая половина – 6 месяцев. При медиане наблюдения более 8 лет рак развился у 13% пациентов.

При этом у больных, длительно получавших антикоагулянтную терапию, он возникал в 1,5 раза реже (10,3% против 15,8%). Различие достоверно (39). Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов и, в частности НМГ, может оказывать многофакторное тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых прото-онкогенов (c-fos, c-myc) и связывания факторов роста (GGF) (40). Гепарины способны оказывать антиангиогенный эффект за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) (41) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (42). Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей (43).

Анализ результатов клинического применения НМГ свидетельствует об их положительном влиянии на продолжительность жизни пациентов с опухолями и тромбозами. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество НМГ над НГ в выживаемости онкологических больных. Одно из первых исследований P. Prandoni (1992) показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно меньшей трехмесячной летальностью в сравнении с НГ (6,7% против 33,3%) (44). Результаты этого ограниченного по объему исследования попытались подтвердить авторы, включившие в данные наблюдения более 600 пациентов с различными опухолями. Летальность на три месяца для группы НМГ составила 15% (46 из 306), а для НГ 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена больше чем на треть и составила 0,61 по отношению к получавшим НГ



(конфиденциальный интервал 0,40-0,93). (45,46). При этом различия в выживаемости не сопровождались различиями в частоте повторных, в том числе летальных, тромботических осложнений и кровотечений.

Интерес представляет дополнительный анализ исследования CLOT по профилактическому назначению НМГ (дальтепарин) или антивитаминов К (варфарин) у больных с опухолевыми заболеваниями и тромбозами. В течение полугодия наблюдения значительных различий в выживаемости в группах не было выявлено (41% в группе дальтепарина и 39% в группе варфарина). Авторы продолжили наблюдение за больными еще в течение полугодия (год суммарно) и отметили, что если смертность пациентов с метастазами на момент анализа была сопоставима – 69% и 72% (HR 1,1 CI 0,87-1,4, $p=0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе дальтепарина (47). Вероятность смерти в течение года в этой группе составила 20% для больных, получавших НМГ и 36% для получавших альтернативную схему лечения (HR 0,50 CI 0,27-0,95, $p=0,03$).

Для того чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на выживаемость пациентов с опухолью, было проведено два контролируемых исследования. В первое исследование было включено 385 больных с различными распространенными опухолями, не имеющими клинических проявлений тромботической болезни, которые были рандомизированно разделены на применение дальтепарина в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки или плацебо на протяжении одного года. Расчетная выживаемость пациентов на один, два и три года составила 46% и 27% и 26% для группы НМГ и 41%, 18% и 12% для группы плацебо ($p=0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 в группе гепарина и 47 в группе

плацебо). У этих больных общая выживаемость на два и три года была значимо выше в группе дальтепарина (78% против 55% и 60% против 36%, $p=0,03$). Частота тромбозов (2,4% и 3,3%) и кровотечений (4,7% и 2,7%) в группах дальтепарина и плацебо значимо не различались (48).

Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения низкомолекулярного гепарина, которое было сокращено до 1,5 месяцев. Из 302 пациентов с местнораспространенными или метастатическими формами солидных опухолей 148 были распределены в группу надропарина (0,6 1 р. в. д 2 недели и 0,3 1 р. в. д еще 4 недели) и 154 – в группу плацебо. Больные наблюдались в течение года. Риск смерти пациентов, получавших надропарин в течение года составил 0,75 (95% CI, 0,59-0,96, $p=0,021$), то есть он был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8 месяцев против 6,6 месяцев в группе плацебо. Массивные кровотечения среди больных, получавших гепарин имели место в 3% случаев против 1% среди получавших плацебо ($p=0,12$). Исследователями до начала лечения была выделена подгруппа с хорошим прогнозом (пациенты, которые на момент включения имели шанс прожить более 6 месяцев). Анализ выживаемости этих пациентов показал, что, как и предыдущем исследовании, назначение гепарина более значимо продлевало их жизнь. Риск смерти в группе надропарина при хорошем прогнозе составил 0,64 (95% CI, 0,45-0,9, $p=0,021$), а медиана выживания составила 15,4 месяца среди получавших гепарин против 9,4 месяцев среди получавших плацебо. Для оставшейся группы с меньшей продолжительностью жизни назначение гепарина также снижало риск смерти (HR 0,88),

но статистически не значимо (35-49).

С другой стороны, в одноцентровом исследовании клиники Мэйо не удалось выявить положительное влияние гепаринов на выживаемость больных с рапространенными опухолями. В группе из 138 пациентов, разделенных на применение низкомолекулярных гепаринов или плацебо, смертность в течение года значимо не различалась. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 7,3 месяцев против 10,5 месяцев в группе сравнения ($p=0,46$). Частота тромбоэмболий составила 6% в группе гепарина против 7% в группе сравнения, а жизнеопасные кровотечения развивались парадоксально чаще в группе, не получавших гепарин (7% против 3%). К недостаткам исследования следует отнести небольшой объем и методологические погрешности – оно начиналось как двойное слепое, но в связи с медленным набором было переведено в открытое (50).

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия НМГ может улучшить выживаемость больных с неоплазиями, и важно определить значимость этих данных для клинической практики. В руководстве Американского общества торакальных хирургов (ACCP) 2004 года по лечению и профилактике тромбоэмболических заболеваний не рекомендуется рутинное назначение низкомолекулярных гепаринов или других антикоагулянтов у онкологических больных только с целью продления жизни (23, 36). Панель экспертов не считает достаточными доказательства клинической ответственности подобной рекомендации. Таким образом, для того, чтобы можно было четко высказаться в отношении подобного подхода, необходимы дополнительные клинические исследования. 

антиТРОМБОТИЧЕСКАЯ защита



1 раз в сутки^{1,2}
Фрагмин[®]
ДАЛТЕПАРИН НАТРИЯ

Безопасно²
Эффективно²
Просто^{1,2}



КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Международное непатентованное название: далтепарин.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: В01АВ04. Характеристика: низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 кДа.

Фармакодинамика: ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий

эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха.

Фармакокинетика: период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3-5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

Показания к применению: лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических

вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ); профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима).

Производитель: одноразовые шприцы – компания „Фармация“ (компания группы „Пфайзер“), ампулы – компания „Пфайзер“.

Регистрационный номер: П № 014647/02-2003 от 02.04.2003; П № 014647/01-2003 от 17.01.2003; № 012506/01 от 13.01.06.

Подробную информацию о препарате смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин[®] 1

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фрагмин[®] (Fragmin[®]). Одобрена Росздравнадзором от 13.01.2006. СДС от 6.03.2003.

2. C. J. Dunn, B. Jarvis Dalteparin an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Drugs 2000 Jul; 60 (1): 203-237.

Представительство компании „Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи“

Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 21.
Тел.: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38.

Список литературы:

- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J*. 1980; 73: 841-843.
- Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29: 247-58.
- Peuscher FW. Thrombosis and bleeding in cancer patients. *Neth J Med* 1981; 24: 23-35.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:109-111.
- Sorensen H, Mellemejkær L, Olsen J et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846-1850.
- Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*. 2003; 8: 381-388.
- Mandala M, Ferretti G, Cremonesi M et al. Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old topic. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 65-80.
- Kröger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients *Annals of Oncology* 2006 17(2):297-303.
- Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg*. 2002; 36: 704-707.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 409-415.
- Samama, MM, Cohen, AT, Darmon, JY, et al A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341, 793-800.
- Leizorovicz, A, Cohen, AT, Turpie, AGG, et al A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study [abstract]. *J Thromb Haemost* 2003; 1(suppl), OC396.
- Cohen, AT, Davidson, BL, Gallus, AS, et al Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2006, 332(7537):325-9.
- Heit, JA, Silverstein, MD, Mohr, DN, et al Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160,809-815
- Bona, RD Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999; 25, 147-155.
- Bern, MM, Lokich, JJ, Wallach, SR, et al Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112, 423-428
- Couban, S, Goodyear, M, Burnell, M, et al A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer [abstract]. *Blood* 2002; 100(suppl), 703a.
- Heaton, DC, Han, DY, Inder, A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002; 32, 84-88.
- Monreal, M, Alastrue, A. Rull, M, et al Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75,251-253.
- Reichardt, P, Kretzschmar, A. Biakhov, M, et al A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular-weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters [abstract]. *Clin Oncol* 2002; 21abstract 1474.
- Walshe, LJ, Malak, SF, Eagan, J, et al Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002; 20, 3276-3281.
- McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D et al. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients: a retrospective database analysis. *Thromb J*, 2006 Sep 27; 4(1):17.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126(3 suppl): 3385-4005.
- Bergqvist, D, Burmark, US, Flordal, PA, et al Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82, 496-501.
- Rasmussen NS, Jorgensen NL, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006 Nov;4(11):2384-90.
- Bergqvist, D, Agnelli, G, Cohen, AT, et al Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346, 975-980.
- Wan S., Qunlan D.J., Agnelli G et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism^ a meta-analysis of control trials. *Circulation*, 2004, 110, 744-749.
- Wolde M., Sohne M., Quak E., et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism *Arch Intern Med* 2004, 104, 1685-1689.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest*. 2004;126: 1885-2035.
- The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1695-1702.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293: 681-689.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:3078-3083.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-3488.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-15.
- Hull, R, Pineo, GF, Mah, A, et al Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer *Am J Med* 2006 Dec; 119(12):1062-72.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 suppl):4015-4285.
- Coughlin R.S. Thrombin signaling and protease-activated receptors. *Nature*, 2000, 407, 258-264.
- Maragoudakis, ME, Tsopanoglou, NE, Andriopoulou, P Mechanism of thrombin-induced angiogenesis. *Biochem Soc Trans* 2002; 30, 173-177.
- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med*. 2000;342:1953-1958.
- Wang A., Templeton D.M. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int*. 1996, 49(2):437-48.
- Collen A., Koolwijk P, Kroon M. E., van Hinsbergh V. W. M. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis*, 2: 153-165, 1998.
- Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science*. 1989; 243: 1490-1493.
- Lee AE, Rogers LA, Jeffery RE and Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988, 6: 463-471.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis *Lancet*. 1992, 22; 339(8791):441-5.
- Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M. Ginsberg J Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost*. 1999, 82(2):947-52
- Gould M., Dembitzer A.D., Doyle R.L., et al. Low-Molecular-Weight Heparins Compared with Unfractionated Heparin for Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann. Intern. Med*. 1999, 130, 800-809.
- Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23:2123-2129.
- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004; 22:1944-1948.
- Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2130-2135.
- Sideras K., Shaefer P.L., Okuno S.H., et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial *Mayo Clinic Proc*. 2006 Jun;81(6):758-67.
- Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ, Cooper JA, Humphries SE, Rosenberg RD. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004; 2:2107-14.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА»



ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

**4-5 октября
2007 года**

**Здание
Правительства
Москвы
(Новый Арбат, 36/9)**

Организаторы конференции:

- Правительство Москвы
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных, характеризующих состояние с инфекционными заболеваниями в мегаполисе, современных методах профилактики и лечения инфекционных заболеваний, внедрении современных медицинских технологий в клиническую практику.

Основные темы докладов:

- системный подход к внедрению современных методов лечения инфекционных заболеваний;
 - клинико-лабораторная диагностика возможных осложнений инфекционных заболеваний;
 - проблемы детских инфекций на современном этапе;
 - острые респираторные инфекции у взрослых и детей, современные методы профилактики и лечения;
 - инфекции при беременности;
 - иммунодиагностика, сыворотки диагностические, иммуноглобулины диагностические и лечебные в профилактике и лечении инфекционных заболеваний.
- Применение пробиотиков у больных с острыми кишечными инфекциями;
- наиболее актуальные инфекции в т.ч. кишечные инфекции у взрослых и детей, зооинфекции;
 - терапия атипичных пневмоний;
 - актуальные вопросы дезинфектологии;
 - перспективные технологии стерилизации и дезинфекции
 - клиническая, лабораторная диагностика инфекционных заболеваний

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, средств диагностики и профилактики, медицинских изделий, медицинского и лабораторного оборудования, оборудования для стерилизации и дезинфекции, расходных материалов, дезинфицирующих средств.



Адрес: 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 28
Тел./факс: (495) 797-62-92, 637-45-42, 637-41-23
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
website: www.infomedfarmdialog.ru

Результаты клинических испытаний препарата «Кэмпас»

Bayer HealthCare и Genzyme объявили о том, что в Управление США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) была подана дополнительная заявка (sBLA) о добавлении в текущий список зарегистрированных показаний к применению Кэмпаса (алемтузумаба) его использование в первой линии терапии больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ).

В настоящее время Кэмпас зарегистрирован для лечения пациентов с В-ХЛЛ, предварительно лечившихся алкилирующим препаратом и не ответивших на терапию флударабином. С целью поддержать планируемое расширение списка показаний Genzyme намеревается в ближайшее время подать соответствующую заявку в Европе. За пределами США данный препарат (под маркой MabCampath®) реализуется компанией Bayer Schering Pharma AG (Германия), а в США (как Campath®) – фармацевтическим подразделением Bayer HealthCare. Добавление в список показаний применение в первой линии терапии позволило бы существенно увеличить число пациентов, которым мог бы назначаться Кэмпас. «Наряду с подачей заявки о расширении списка показаний к применению данного препарата мы продолжим концентрировать свои усилия на дальнейших исследова-

Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности Кэмпаса (алемтузумаба) для пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения (промежуточные результаты исследования III фазы). Первые данные сравнительного исследования III фазы указывают на безопасность и эффективность Кэмпаса, даже у пациентов с плохим прогнозом.

Компания Schering AG (Германия) и корпорация Genzyme обнародовали промежуточные результаты международного клинического исследования III фазы CAM307, в рамках которого Кэмпас (алемтузумаб) сравнивается с хлорамбуцилом в группе ранее не получавших лечение пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ). Предварительные результаты исследования показали, что у пациентов, получавших терапию моноклональным антителом Кэмпас, частота общего ответа и полных ремиссий при приемлемом профиле безопасности были значительно выше, чем у тех пациентов, которых лечили хлорамбуцилом. Эти данные были обнародованы на 42-м

ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Атланте.

В ходе этого открытого рандомизированного исследования с участием 297 пациентов сравниваются эффективность и безопасность Кэмпаса и хлорамбуцила, который, по мнению многих врачей, обладает наиболее приемлемым профилем безопасности для пациентов, ранее не получавших лечения. В качестве первичного критерия эффективности рассматривается беспрогрессивная выживаемость, вторичные критерии включают безопасность, показатели ответа и общей выживаемости.

«Мы удовлетворены первоначальными результатами исследования CAM307, в котором были продемонстрированы убедительные данные, что Кэмпас может использоваться в качестве безопасного и эффективного препарата в первой линии терапии пациентов с В-ХЛЛ, – заявил Петер Цюндорф, руководитель онкологического направления концерна Schering. – Это очень обнадеживающая новость, и

ниях потенциала Кэмпаса при ХЛЛ с высоким уровнем риска, а также в рамках комбинированной и консолидирующей терапии и будем добиваться регистрации лекарственной формы для подкожной терапии», – заявил Гуннар Риманн, PhD, член Совета директоров Bayer Schering Pharma AG (Германия).

«Настоящая заявка была подана на основании положительных результатов клинического исследования III фазы, в котором Кэмпас, использовавшийся в первой линии терапии В-ХЛЛ, был гораздо более эффективен, чем хлорамбуцил, и характеризовался регулируемым профилем побочных эффектов», – пояснил Марк Эньеди, старший вице-президент и генеральный директор онкологического подразделения Genzyme. «Мы рады возможности применения Кэмпаса для лечения больных на более ранних стадиях заболевания, поскольку это может существенно повысить результативность борьбы с лейкозом».

Настоящее международное, рандомизированное контролируемое клиническое исследование III фазы проводилось в рамках выполнения пострегистрационных обязательств в отношении FDA с целью демонстрации клинической пользы Кэмпаса в терапии В-ХЛЛ. Это подтверждающее исследование было проведено в сроки, оговоренные Genzyme с FDA.

мы твердо намерены поддерживать дальнейшие исследования Кэмпаса в качестве терапии первой линии, чтобы предоставить пациентам с В-ХЛЛ возможность безопасного и высокоэффективного лечения на ранних этапах заболевания».

Как сообщалось на ASCO, промежуточный анализ результатов исследования выявил, что показатель общего ответа у получавших Кэмпас пациентов был почти на 30% выше, чем в группе хлорамбуцила (83% против 56%, $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов, закончивших терапию Кэмпасом, было отмечено 12-кратное увеличение показателя полных ремиссий (24% против 2%, $p < 0,0001$).

При сопоставлении параметров безопасности Кэмпаса и хлорамбуцила выяснилось, что частота возникновения побочных эффектов III-IV степени, таких как тромбцитопения, анемия и серьезные инфекции (кроме инфекции ЦМВ), в обеих терапевтических группах была сравнимой. Хотя показатели ЦМВ, нейтропении и лейкопении

при лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза

в группе лечения Кэмпасом были выше, различие в частоте фебрильной нейтропении было признано несущественным.

Корреляция между цитогенетическим профилем пациентов в исследовании CAM307 и показателями ответа свидетельствует о том, что у пациентов с хромосомными аномалиями после лечения Кэмпасом достигались статистически достоверно более высокие показатели ответа (общего и полного) по сравнению с терапией хлорамбуцилом. У пациентов с делецией 13q – генетической патологией, часто встречающейся у пациентов с В-ХЛЛ, – после лечения Кэмпасом отмечены значительно более высокие показатели общего ответа и полной ремиссии. У пациентов с делецией 11q – хромосомной аномалией, которая обычно связывается с плохим прогнозом, – определялся более высокий показатель общего ответа. У пациентов с делецией 17q, также фактора плохого прогноза, показатель общего ответа в группе Кэмпаса был в 3 раза выше, чем в группе хлорамбуцила (64% против 20%), однако вследствие небольшого числа пациентов (10 пациентов в группе Кэмпаса и 11 – в группе хлорамбуцила), это различие не достигло статистической значимости. Руководитель исследования Петер Хиллмен (Великобритания) заявил: «Наряду с отличными результатами общей безопасности и эффективности, которые мы наблюдаем в CAM307, впечатляют показатели ответа на лечение Кэмпасом у пациентов с неблагоприятными в прогностическом отношении цитогенетическими аномалиями. Эта группа пациентов при проведении стандартной химиотерапии имеет очень низкие показатели ответа и короткий период выживаемости. Хорошие результаты, отмеченные при использовании Кэмпаса, предвещают появление нового, более эффективного терапевтического решения для пациентов с плохим прогнозом при ХЛЛ. В этой связи мы с нетерпением ожидаем окончательных результатов исследования Кэмпаса касательно показателей

О хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ)

ХЛЛ является самой распространенной формой лейкемии у взрослых. В Европе и Соединенных Штатах этим недугом страдает около 120000 человек. Данное заболевание чаще всего диагностируется у лиц в возрасте от 50 лет и старше. ХЛЛ характеризуется накоплением функционально незрелых белых кровяных клеток (лимфоцитов) в костном мозге, крови, лимфатической ткани и других органах. В крови присутствует два типа лимфоцитов: В-клетки и Т-клетки. Примерно в 95% случаев ХЛЛ вовлечены злокачественные В-клетки. Поскольку эти В-клетки отличаются более продолжительным, по сравнению с нормальными клетками, периодом жизни, они начинают накапливаться и вытесняют собой нормальные, здоровые клетки крови. Накопление функционально незрелых клеток в костном мозге препятствует выработке здоровых клеток и может иметь фатальные последствия. К симптомам заболевания относятся: повышенная утомляемость, боль в костях, ночное потоотделение, жар, снижение аппетита и потеря веса. Инфильтрация костного мозга злокачественными клетками приводит к дефициту здоровых клеток крови, что в свою очередь вызывает повышенную утомляемость, кровоточивость и ослабление иммунной системы, подвергая пациента повышенному риску инфекций.

ответа и выживаемости в этих трудно поддающихся лечению популяциях больных».

Кэмпас был зарегистрирован в 2001 году, и в настоящее время этот препарат в США и странах Евросоюза показан для лечения В-ХЛЛ у пациентов, получавших алкилирующие средства и не ответивших на терапию флударабином. Компания Bayer HealthCare обладает эксклюзивными правами на международную продажу и распространение данного продукта, который реализуется в США компанией Berlex Oncology, подразделением Berlex Laboratories – дочерней компанией Schering AG в США.

Представленные на ASCO результаты являются промежуточными данными по безопасности и эффективности исследования CAM307. Это сравнительное исследование проводится в рамках выполнения пострегистрационных обязательств

перед регулирующими органами здравоохранения США и Евросоюза (FDA и EMA). Как только будут получены окончательные данные по первичному критерию эффективности (безрецидивной выживаемости), Genzyme и Schering AG намерены подать заявку о расширении показаний к применению данного продукта. Планируется включить в перечень показаний применение Кэмпаса пациентами с В-ХЛЛ, ранее не получавшим лечения и нуждающимся в терапии, то есть в первой линии терапии В-ХЛЛ.

«Предварительные результаты показали, что Кэмпас значительно более эффективен по сравнению с хлорамбуцилом в первой линии терапии В-ХЛЛ, обладая при этом приемлемым профилем безопасности, – заявил Марк Энъеди, старший вице-президент и генеральный директор онкологического подразделения Genzyme. – Мы

О препарате «Кэмпас»

Разрешение на применение Кэмпаса было получено по ускоренной процедуре в 2001 году, и данное рандомизированное исследование на предмет использования Кэмпаса в первой линии терапии было первым пострегистрационным подтверждающим исследованием с целью получения обычного регистрационного удостоверения. В настоящее время этот препарат показан для лечения В-ХЛЛ у пациентов, получавших алкилирующие средства и не ответивших на терапию флударабином. Определение эффективности Кэмпаса основано на показателях общего ответа. До настоящего времени не проводилось сравнительных рандомизированных исследований, которые подтверждали бы продление выживаемости или клиническую пользу, например, улучшение сопутствующих заболеванию симптомов.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в связи с введением препарата являлись лихорадка, озноб, тошнота, рвота и артериальная гипотензия. К проявлениям гематологической токсичности относились панцитопения/гипоплазия костного мозга, анемия, тромбоцитопения, нейтропения и выраженная лимфопения. Возникновение подобных эффектов должно отслеживаться посредством мониторинга. Зарегистрированные инфекции включали сепсис, пневмонию и оппортунистические инфекции, в том числе ЦМВ, кандидоз, аспергиллез и мукомикоз. Genzyme и Bayer HealthCare совместно разрабатывают Кэмпас для его применения в онкологии и по другим показаниям.

надеемся на продолжение дальнейшей клинической разработки Кэмпаса, а также на сотрудничество с органами здравоохранения с целью расширения показаний к применению данного продукта, чтобы пациенты смогли начинать лечение уже на ранних стадиях заболевания. Мы также очень рады, что выполнили пострегистрационные обязательства, уложившись в сроки, оговоренные с органами здравоохранения».

Кэмпас – это первый и единственный препарат на основе моноклональных антител, одобренный для лечения В-ХЛЛ, а также первое лекарственное средство с доказанной эффективностью для пациентов с ХЛЛ, не ответивших на терапию как алкилирующими препаратами, так и Флударой (флударабина фосфатом). Никакой другой препарат не проявил сравнимой эффективности в этой группе пациентов. По сравнению со стандартной химиотерапией Кэмпас обладает совершенно иным механизмом действия. Благодаря селективному связыванию с антигеном

CD52, который в большом количестве экспрессируется на поверхности злокачественных лимфоцитов, Кэмпас активизирует клеточные процессы, приводящие к гибели злокачественных клеток. Результатом этих процессов также является удаление злокачественных лимфоцитов из костного мозга, крови и других пораженных органов, что, в свою очередь, может приводить к продлению общей и безрецидивной выживаемости.

В популяции пациентов с соответствующими показаниями Кэмпас вызывает побочные эффекты, с которыми можно успешно справляться при надлежащей профилактике и мониторинге оппортунистических инфекций. Эти побочные эффекты предсказуемы, управляемы и обратимы. Кроме того, поскольку Кэмпас не уничтожает стволовые клетки костного мозга, кроветворная система пациентов может восстановиться после терапии за счет собственных здоровых клеток крови. В настоящее время Кэмпас не зарегистрирован к применению в первой линии терапии ХЛЛ.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Для участия в исследовании в 44 медицинских центрах Европы и США было рандомизировано 297 ранее не получавших лечения пациентов с прогрессирующим течением ХЛЛ, при котором требовалось проведение терапии. Пациенты получали по 30 мг Кэмпаса в/в три раза в неделю в течение не более 12 недель, включая период эскалации дозы, или по 40 мг/м² хлорамбуцила перорально с периодичностью 1 раз в 28 дней в течение не более 12 циклов.

О БЕЗОПАСНОСТИ

Промежуточные данные по эффективности и безопасности свидетельствуют о том, что ранее не лечившиеся пациенты с В-ХЛЛ, получавшие монотерапию Кэмпасом, имели отличные показатели ответа и приемлемый профиль токсичности. Как ожидалось, наиболее частыми из отмечавшихся явлений в связи с введением препарата были лихорадка, озноб, тошнота, артериальная гипотензия и рвота. В целом тошнота и рвота чаще встречались в группе хлорамбуцила. Согласно промежуточным результатам исследования связанные с лечением серьезные нежелательные явления (СНЯ) имели место у 25% пациентов в группе Кэмпаса и у 6% – в группе хлорамбуцила.

Наблюдаемое различие в частоте возникновения СНЯ может объясняться случаями вирусемии/инфекции ЦМВ, которые в некоторых странах требовали госпитализации, и в этой связи классифицировались как СНЯ III-IV степени. С каждым из случаев вирусемии/инфекции ЦМВ удалось успешно справиться.

Частота тромбоцитопении и анемии III-IV степени была сравнимой в обеих терапевтических группах. Нейтропения и лейкопения III-IV степени, а также серьезные инфекции (преимущественно обусловленные частотой ЦМВ-инфекций) чаще встречались в группе Кэмпаса. Тем не менее, различие в частоте фебрильной нейтропении было признано несущественным. В группе хлорамбуцила был зарегистрирован один летальный исход, вероятно, связанный с лечением. 

genzyme

О корпорации Genzyme

Входя в число ведущих биотехнологических компаний в мире, Genzyme стремится оказывать значительное положительное воздействие на жизнь людей, страдающих серьезными заболеваниями. С 1981 года компания выросла из небольшого начинания в диверсифицированное предприятие со штатом из более 9000 сотрудников в филиалах, расположенных по всему миру, и с выручкой за 2006 год, составившей 3,2 млрд долларов. Корпорация Genzyme была отобрана FORTUNE как одна из «100 компаний, где лучше всего работать» в США. Являясь поставщиком целого ряда признанных продуктов и услуг, которые облегчают жизнь людям более чем в 90 странах, Genzyme, как никто другой, вкладывает усилия в разработку и применение самых передовых технологий в биологических науках. Продукты и услуги компании сконцентрированы на редких наследственных нарушениях, заболеваниях почек, ортопедии, злокачественных опухолях, трансплантации и иммунных заболеваниях, а также на диагностическом тестировании. Приверженность Genzyme инновациям характеризуется сегодня основательной программой разработок, которые сосредоточены на этих направлениях, а также на иммунных и инфекционных заболеваниях и на других областях, в которых сохраняется неудовлетворенная медицинская потребность.

Bayer Health Care

Bayer Health Care, подразделение Bayer AG, является одной из ведущих в мире инновационных компаний в области здравоохранения и медицинской индустрии и располагается в Лейверкузене (Германия). Компания координирует деятельность своих международных подразделений, специализирующихся на средствах защиты здоровья животных (Animal Health), безрецептурных препаратах (Consumer Care), средств лечения и мониторинга диабета (Diabetes Care), а также фармацевтических средствах. Фармацевтическое подразделение носит название Bayer Schering Pharma. Цель Bayer Health Care состоит в открытии и производстве продуктов, способных улучшать здоровье людей и животных во всем мире.



Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma – лидирующая в мире специализированная фармацевтическая компания. Ее исследования и деловые операции сосредоточены в следующих областях: «Диагностическая визуализация», «Гематология/кардиология», «Онкология», «Первая помощь», «Специализированная терапия» и «Здоровье женщин». Располагая инновационной продукцией, Bayer Schering Pharma стремится к лидерским позициям на специализированных рынках во всем мире. Опираясь на новые идеи, Bayer Schering Pharma старается вносить свой вклад в прогресс медицины и стремится улучшать качество жизни.

Научно-практические конференции

Научно-практическая конференция «Современные методы рентгенологической и ультразвуковой диагностики злокачественных новообразований»

сентябрь

Челябинский ОКОД

454087, г. Челябинск, Медгородок,
тел. (351) 232-7877, факс (351) 232-7879, e-mail: roc_chel@mail.ru

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Достижения и перспективы реабилитации в колопроктологии»

сентябрь

Петербургский КОД

197022, г. С.-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5
Тел. (812) 234-3722, Факс. (812) 752-9554, e-mail: goronkod@zdrav.spb.ru

Межрегиональная конференция Сибири и Дальнего Востока «Высокотехнологичные методы лечения колопроктологических больных»

12-13 сентября

Владивостокский государственный медицинский Университет

690000, г. Владивосток, пр. Острякова, 2. Тел.: (4232) 45-75-64, 40-77-63
Факс: (4232) 40-78-86. E-mail: ars-nataliya@yandex.ru

Областная научно-практическая конференция «Современные подходы к лечению рака предстательной железы»

14 сентября

Саратовский ООД

Государственный научный центр колопроктологии Росздрава
123423, г. Москва, ул. Саяма Адила, 2
413115, Саратовская обл., г. Энгельс, ул. Полиграфическая, 3
тел./факс (8453) 56-37-81

VI Всероссийская конференция молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии»

20-21 сентября

МНИОИ им. П.А. Герцена

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3
Тел.: (495) 945-2909, факс: (495) 945-6882, e-mail: mnioi_ao@mail.ru

IX Научно-практическая конференция с международным участием «Современные возможности и актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных опухолей»

25-27 сентября

Приморский краевой ОД

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59/63
Тел.: (4232) 32-63-11, факс: (4232) 32-63-41, e-mail: pkod@front.ru

Конференция с международным участием «Актуальные проблемы клинической онкологии» (отечественная школа онкологов)

29 сентября

НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова

197578, г. С.-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68
Тел. (812) 596-6523, факс (812) 596-8947, e-mail: oncl1@rion.spb.ru

Межрегиональная научно-практическая конференция «Высокие технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей»

октябрь

Воронежский ОКОД

394000, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4. Тел. (4732) 55-55-47, (4732) 53-00-38
МНИОИ им. П.А. Герцена
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3
Тел. (495) 945-1852, факс (495) 945-6882, e-mail: mnio_ao@mail.ru

Семинар «Иммунохимия канцерогенеза»

октябрь

Институт экологии человека СО РАН

650099, г. Кемерово, просп. Советский, 18
Тел.: (3842) 54-59-52, факс: (3842) 36-34-62

Научно-практическая конференция «Современные технологии в диагностике и лечении злокачественных новообразований»

октябрь

Московский ООД

143900, г. Балашиха, ул. Карбышева, 6
Тел.: (495) 521-46-15, факс: (495) 521-46-26, e-mail: mood_m@e-mail.ru

Научно-практическая областная конференция «Диагностика и лечение рака желудка»

октябрь

170000, г. Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37

Тел.: (48222) 36-310, факс: (48222) 36-023, e-mail: oncodispancer-tver@jandex.ru

III Всероссийская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы»

1-2 октября

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: (495) 324-1500, e-mail: www.eso.ru; www.lymphoma.ru

II Конгресс Российского общества онкоурологов

4-5 октября

Прием тезисов до 10 августа 2007 г.

Оргкомитет

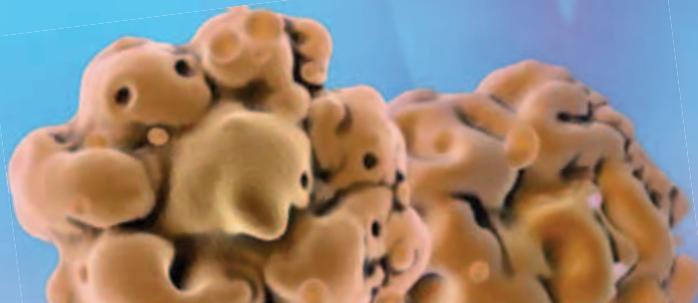
научные вопросы:

проф. Б.П. Матвеев, тел.: (495) 324 96 64; проф. И.Г. Русаков, тел.: (495) 945 23 09;
проф. О.Б. Карякин, тел.: (48439) 930 44; проф. В.Б. Матвеев, тел.: (495) 324 44 89;
д.м.н. Б.Я. Алексеев, тел.: (495) 945 15 72;

организационные вопросы:

к.м.н. Ш. Камолов, Н.С. Лейкина, Н.Д. Уманская
Тел.: (495) 252 96 19, факс: (495) 629 78 25
e-mail: alexeev@compot.ru <http://www.netoncology.ru>

Предварительная регистрация участников проводится на сайте или по факсу
(495) 629 78 25 до 15 сентября 2007 г.



И, конгрессы, съезды / Полугодие 2007 года

VI Российская школа-семинар с международным участием «Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека»

17-19 октября
Казанский КОД МЗ РТ
420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29
Тел.: (843) 519-2795, факс: (843) 519-2688, e-mail: onko@mi.ru

Научно-практическая конференция «Современные технологии дифференциальной диагностики и лечения внутриглазных новообразований»

16-18 октября
Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца
105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19
Тел.: (495) 208-41-44, 623-73-53, факс: (495) 632-95-89, e-mail: info@igb.ru

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкологии»

ноябрь
625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32
Тел.: (3452) 43-38-29, (3452) 43-44-48, e-mail: tood@tmn.ru

Научно-практическая конференция «Комплексное лечение злокачественных лимфом»

ноябрь
454087, г. Челябинск, Медгородок
Тел.: (351) 232-7877, факс: (351) 232-7879, e-mail: roc_chel@mail.ru

Юбилейный Съезд Российского общества урологов

6-8 ноября
Научно-исследовательский институт урологии Росздрава
Российское общество урологов
105425, г. Москва, ул. 3-я парковая, 51. Тел.: (495) 163-03-34

Конференция «Заболевания поджелудочной железы»

7-10 ноября
Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии, Российское общество хирургов гастроэнтерологов
350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167. Тел.: (861) 215-36-67, факс: (861) 215-35-32
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
Тел.: (495) 248-13-88. E-mail: roxg@mail.ru

Межрегиональные конференции

«Медицина и качество жизни»

11-12 сентября, Новосибирск
26-27 сентября, Хабаровск
9-10 октября, Екатеринбург
31 октября-1 ноября, Санкт-Петербург
13-14 ноября, Нижний Новгород
3-4 декабря, Ростов-на-Дону
Курс паллиативной помощи ФППО ММА им. И.М. Сеченова; Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни»
127018, г. Москва, ул. Двинцев, 6. Тел.: (495) 689-4348, (495) 689-0396
www.mogl.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы»

15-16 ноября
МНИОИ им. П.А. Герцена
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3
Тел.: (495) 945-8845, факс: (495) 945-6882, e-mail: mnioi_ao@mail.ru

Региональная научно-практическая конференция «Ранняя диагностика рака легкого»

16 ноября
685024, г. Магадан, ул. Нагаевская, д.40, кв. 3
Тел.: (4132) 62-44-46, факс: (4132) 62-01-79, e-mail: magonko@mail.ru

XI Российский онкологический конгресс

20-22 ноября
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
Тел.: (495) 324-9844, факс: (495) 324-9834
E-mail: cancercongress@mail.ru www.rosconcoweb.ru; www.eso.ru

Всероссийский конкурс молодых ученых по онкологии в рамках XI Российского онкологического конгресса

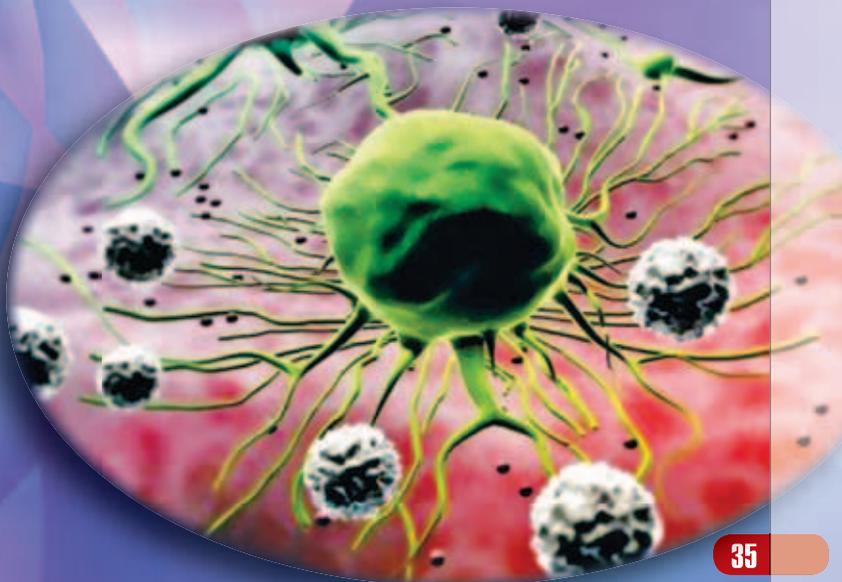
Организаторы: Совет молодых ученых
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Симпозиум «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения»

27-29 ноября
Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава
634000, г. Томск, ул. Беломорская, 19. Т/ф.: (495) 299-07-01.
e-mail: af-brovkina@mail.ru

Конференция с международным участием «Актуальные проблемы клинической онкологии» (отечественная школа онкологов)

21 декабря
НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова
197578, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68
Тел.: (812) 596-6523, факс: (812) 596-8947



Новые достижения современной онкологии

26 апреля в отеле «Золотое кольцо» состоялся «круглый стол», посвященный новым достижениям в лечении наиболее распространенных онкологических заболеваний — рака толстой и прямой кишки (колоректальный рак). Сегодня колоректальный рак продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. По данным 2005 года, в России 11,1% всех онкобольных страдают раком толстой кишки (второе место после рака легкого — 12, 6%), 9,5% приходится на пациентов со злокачественными новообразованиями желудка. В ближайшем будущем российские больные раком желудка получат дополнительный шанс на жизнь, на жизнь без капельницы и осложнений от химиотерапии. Впервые эти пациенты смогут лечиться таблетками. До настоящего времени единственный онкопрепарат в таблетированном виде, поражающем опухоль из-

нутри, применялся в терапии рака толстой и прямой кишки, рака молочной железы. О наиболее щадящих способах излечения до 80% больных раком толстой и прямой кишки рассказали ведущие онкологи М. Личиницер, И. Поддубная и Ю. Барсуков.



Продвижение новых методик — помощь онкологическим больным



И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии РМАПО

Мы всегда с удовольствием идем на встречу с представителями средств массовой информации, т. к. в нашей профессии есть много вопросов, которые должны широко освещаться. Наш профессионализм, врачебные задачи —

это один аспект нашей работы, а продвижение новых методик с помощью средств массовой информации — это один из методов помощи онкологическим больным.

У нас есть возможность не просто повторять то, что сделано на западе. На фармацевтическом рынке мы давно имеем препараты, которые помогают онкологическим больным на разных этапах болезни, но так складывается, что организация помощи больным вообще и онкологическим больным в частности в нашей стране, имеет определенные сложности. Нам, представителям лекарственного лечения онкологических больных, важно иметь контакты с теми, кто создает новые лекарства, кто их приносит на рынок и кто имеет возможность их распространять. Фармацевтические компании, которые представлены сегодня на российском рынке, уже давно вышли за рамки только поставщиков препаратов. Они значительно глубже стали понимать проблемы клинической онкологии и являются инициаторами важных новаций. Появление пероральных противоопухолевых препаратов кардинально изменило и улучшило жизнь онкологических больных. Таблетированные препара-

ты не требуют длительного нахождения пациентов в стационаре, то есть позволяют им быстрее вернуться к нормальной жизни. И что самое важное — таблетки не представляют такой угрозы для организма, как внутривенные вливания.

В России ежегодно диагностируется 44 тыс. новых больных раком толстой кишки. Чаще заболевание возникает во второй половине жизни.

Но сегодня появилась тенденция к тому, что некоторые формы рака имеют свойство появляться раньше. Причин этому много и ни в одной из них нельзя быть абсолютно уверенным. Рак кишечника в этом отношении представляет собой исключение. При колоректальном раке мы можем точно говорить о влиянии питания (несбалансированная диета и излишнее использование животных жиров, недостаточное количество использования продуктов, содержащих клетчатку, в том числе зелени), поэтому этот фактор при возникновении опухоли кишечника стоит на первом месте. По статистическим данным, недополучают витамины около 70% населения, а несбалансированность в питании — у 85%.

Более чем 10 лет онкология не могла похвастаться значительным увеличением ассортимента таблетированных противоопухолевых лекарств. До сих пор в России их насчитывается не более десятка. Поэтому для онкологов имеет большое значение расширение сферы действия уже зарекомендовавших себя на практике таких лекарственных средств.

Кселода (Xeloda) — уникальный препарат, применяемый в России для терапии злокачественных опухолей прямой и толстой кишки (колоректальный рак), рака молочной железы. С мая-июня 2007 года в России будет разрешено использование Кселоды для лечения рака желудка. Этот препарат перевернул старое представление о терапии рака. Это единственный препарат, который активируется непосредственно в опухоли, стимулируя ее работу на самоуничтожение (туморактивный принцип), что не только увеличивает эффективность действия препарата, но и снижает общее неблагоприятное воздействие

Еще одним преимуществом лекарства, значительно повышающим качество жизни больных, является его форма выпуска — в таблетках. Это позволило сделать терапию более гибкой, так как она не требует нахождения пациента в стационаре. Кроме того,

больные получили возможность избежать негативных последствий внутривенных инфузий, чреватых риском развития у таких ослаблен-

ных больных различных осложнений и тяжелых инфекций, иногда угрожающих жизни. Исследования и широкое применение в клинической практике доказали, что Кселода демонстрирует высокую эффективность как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами. Препарат хорошо переносим, удобен в применении, способствует уменьшению болевого синдрома, повышению качества жизни пациента и гораздо безопаснее, чем стандартные химиотерапевтические препараты.

ТАБЛЕТКА ОТ РАКА

ЗАРУБЕЖНЫЕ ОНКОЛОГИ О ПРЕПАРАТЕ «КСЕЛОДА»

Я. ЧАУ, врач из гастроэнтерологического отделения Королевской больницы «Масден» (Саттон, Великобритания):

«Будучи пероральным препаратом, «Кселода» дает пациентам возможность выбора между данным способом получения препарата и традиционным внутривенным введением. По эффективности «Кселода» не уступает препаратам, применяемым внутривенно, но при этом позволяет сократить время пребывания в стационаре с 5 дней каждые три недели до 1 дня раз в три недели. Пациентам это дает возможность жить обычной жизнью, иметь больше свободного времени. Кроме того, отпадает необходимость во внутривенных инфузиях, которые сами по себе приносят некоторые неудобства и чреваты развитием осложнений».

Infopost.ru

J. CASSIDY, профессор онкологии, руководитель онкологического отделения в Beatson Oncology Centre, at the University of Glasgow, (Scotland):

«Такие результаты выглядят обнадеживающе как для врачей, так и для больных. Они подтверждают, что режим XELOX («Кселода» перорально в сочетании с оксалиплатином) предоставляет новые терапевтические возможности для пациентов с метастатическим колоректальным раком. Режим является столь же эффективным, как и обычно назначаемые стандартные схемы, но при этом более удобным в применении. Больные, которые получают комбинацию XELOX, имеют гораздо больше свободного времени без инфузионной терапии. Кроме того, исследование подтверждает, что при добавлении Авастина к химиотерапии можно достоверно улучшить показатель выживаемости без прогрессирования заболевания».

medportal.ru

О. БЖАДУГ, врач-онколог:

«Одной из отличительных особенностей препарата является форма выпуска. «Кселода» — один из немногих противоопухолевых препаратов, выпускаемых в таблетках. Прием препарата внутрь в условиях амбулаторного лечения обеспечивает более высокое качество жизни по сравнению с паллиативной химиотерапией в стационаре. В нескольких клинических исследованиях показано, что большинство пациентов предпочитают пероральную, а не внутривенную химиотерапию, при условии, что такое лечение не уступает по эффективности и продолжительности ответа. Отсутствие выраженных побочных эффектов позволяет комбинировать Кселоду с другими противоопухолевыми цитостатическими агентами без риска взаимного усиления токсичности препаратов в комбинации. Эффективность Кселоды при раке молочной железы, колоректальном раке и раке желудка доказана».

netoncolology.ru

Достижения современной онкологии должны быть доступны всем больным

Существует два подхода, один из них тот, когда рекомендуются лекарства, которые есть. Второй подход заключается в том, что, когда появляются новые возможности для лечения больных, мы можем об этом открыто говорить. Проблема заключается в том, как сделать так, чтобы новые достижения современной онкологии стали доступными для всех больных. Ни в одной стране мира, даже в самых богатых странах, такие достижения не сразу становятся возможными для всех больных, ни одно правительство мира не может обеспечить лечение. Этим должны заниматься страховые компании, которые контролируются и поддерживаются государством. Тем не менее, врачи должны иметь открытую позицию и говорить о новых возможностях лечения больных. В России уже очень много центров, которые участвуют в мировых клинических исследованиях, поэтому в том, что сегодня достигнуто при колоректальном раке, есть вклад и российских специалистов. В этом заключается наше участие в мировых процессах создания новых методов лечения. То лечение, которое сегодня рекомендуется, в частности, препаратом «Кселода» после операции определенной группы больных, страдающих колоректальным раком, вполне доступно по финансовым возможностям и по способу использования. Это один из блистательных примеров доступности для большинства больных, получивших такую операцию в России. Наша задача — рассказать врачам и общественности о том, что сегодня может излечиваться значительное число больных и при этом не иметь осложнения болезни через какое-то время, а пре-



М.Р. Личиницер, д.м.н., профессор, заместитель директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина по научной работе

парат «Кселода» как раз и создает такую возможность. «Кселода» — таблетированный препарат, который заменяет внутривенные или даже длительные внутривенные инфузии, дает возможность длительного применения. Свойства этого препарата уникальны, потому что препарат, попадая в желудок, затем в печень, превращается в активное начало только в опухоли, т. е. действует избирательно. Также препарат имеет и другие показания — рак молочной железы, а разрешение использования его при раке желудка в комбинации с другими препаратами будет получено в ближайшее время.

Удаление опухоли не защищает на 100% от рецидива

Больным колоректальным раком требуется хирургическое вмешательство. Однако даже самое виртуозное удаление опухоли не защищает на 100% от возникновения рецидива. Без последующей химиотерапии метастазы возникают у 60% пациентов. Поэтому для наших пациентов обязательно проведение курса качественного послеоперационного лечения. Назначение «Кселоды» дает возможность 80% больным с такими неблагоприятными факторами прогноза как поражение регионарных лимфоузлов, глубокой инвазией в подлежащей клетчатке, рассчитывать на трехлетнее излечение. Колоректальный рак помолодел, особенно часто он стал встречаться у молодых людей трудоспособного возраста, и чем моложе пациент, тем хуже прогноз заболевания. Поэтому у данной категории больных необходимо обязательное проведение адьювантной терапии. Таким образом, вырисовывается четкий круг пациентов, которым должно проводиться адьювантное лечение с серьезными шансами на благоприятные исходы в дальнейшем, — это больные с запущенными формами, люди молодого возраста и имеющие факторы неблагоприятного прогноза. Революционным в этом направлении



Ю.А. Барсуков, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина

стало использование препарата «Кселода», который нам дает возможность не госпитализировать таких больных и применять лекарство людям трудоспособного возраста.

Европейская школа по онкологии – семинар

2-3 апреля 2007 года в Москве прошла Европейская школа по онкологии – семинар на Красной площади «Колоректальный рак». Семинар прошел под эгидой Международного противоракового союза, организатором выступили Европейская школа по онкологии и РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Колоректальный рак (рак толстой и прямой кишки) входит в число лидеров в структуре онкологической заболеваемости и смертности. За последние 20 лет в нашей стране рак толстой кишки переместился с 6-го на 3-е место по частоте заболеваемости. До недавнего времени колоректальным раком страдали в основном

лица старше 50-60 лет, сейчас же в группе риска – люди среднего возраста. Ежегодно в мире от злокачественных опухолей толстой и прямой кишки умирают 500 тыс. человек. В России на 100 новых больных колоректальным раком приходится более 70 умерших, из них примерно 40% – на первом году с момента установления диагноза. Высокая смертность часто вызвана запущенностью опухолевого процесса. Поздняя выявляемость во многом обусловлена практически полным отсутствием симптомов заболевания на ранних стадиях. В России ежегодно регистрируется 44 тыс. новых больных раком толстой кишки.

Современная диагностика колоректального рака

Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. вновь заболевших колоректальным раком. Из них более половины имеют распространенный процесс. Несмотря на возросшие возможности диагностики рака ободочной и прямой кишки, значительный процент больных продолжает пребывать в неоперабельном состоянии. Ключевые методы исследования имеют факторы значительной диагностики по колоректальному раку. С внедрением в современное здравоохранение новых, более прогрессивных диагностических методов, эффектов ультразвукового исследования и, в наибольшей степени, рентгеновской компьютерной томографии, магниторезонансной томографии, проблема получения дополнительных сведений по распространенности опухолевого процесса стала решаться успешно. Однако в ряде ситуаций сохраняется значительная регрессия. Указанные методы исследования, несмотря на свои преимуще-

ства, позволяют выявлять лишь структурные изменения. Хотя известно, что клинические нарушения всегда предшествуют морфологическим. Данные методы дают возможность получить эффективную информацию по степени злокачественности опухоли и ее особенности у больных. Метод совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) позволяет за одно обследование завизировать морфологические и функциональные изменения одновременно, полностью исключая проблему неточности совмещения указанных изменений. Главное преимущество позитронно-эмиссионной томографии заключается в возможности не только получать изображения внутренних органов, но и оценивать их функцию и метаболизм. Таким образом, при помощи позитронной томографии удается выявлять болезнь на самом раннем этапе, еще до проявления клинических симптомов.



Е.М. Михайловская

врач-рентгенолог,
Военно-медицинская академия,
Санкт-Петербург

Задача хирургов – обеспечить профилактику рецидива

Рак ободочной кишки в 25%, по крайней мере, в нашей стране, выявляется как неотложный случай, т. е. с кровотечениями, со стриктурами или перфорациями. Если у этих пациентов довольно просто можно поставить диагноз, то остальные 75% довольно трудны для диагностики. В настоящий момент в большинстве случаев у нас не так много осложнений и неплохое качество жизни пациентов. В то же время мы знаем, что хирургическое вмешательство – единственный способ лечения больного. Поэтому наша задача как хирургов – обеспечить профилактику рецидива. В нашей специальности в течение уже длительного времени обсуждаются онкологические принципы. Во-первых, это касается бесконтактного метода, во-вторых, вопрос о том, сколько можно удалять, т. е. каковы границы резекции? При бесконтактном методе мы начинаем с легирования сосудов, а уже после этого мы мобилизуем кишечник. Идея заключается в том, чтобы опухолевые клетки не распространились, когда вы начинаете стимулировать кишечник. Правильно ли так подходить к этому вопросу? Это было изучено в большом рандомизированном исследовании, проведенном в Голландии, результаты которого были опубликованы 20 лет назад. Всего было обследовано 236 пациентов, по числу осложнений не

было показано никакого различия в обеих группах, не было различия и в выживаемости.

Данные говорят в пользу бесконтактного метода. Хирургу очень важно выучить тот или иной метод, и как только врач осваивает его – он должен применять его, поскольку пока не доказано, что этот метод является худшим. По поводу границ резекции некоторые считают, что чем больше резекция, тем лучше. Данных, которые можно использовать в виде доказательств, мало, поскольку не было проведено рандомизированных исследований по границам резекции. Несмотря на это, есть работа, проведенная в Японии, в которой оценивалась резекция кишечника, и в зависимости от размера опухоли можно было оценить риск поражения лимфоузлов, идущих вдоль кишечника. Сначала нужно исследовать лимфоузлы, а потом уже решать, насколько высоким должно быть легирование сосудов. Данные показывают, что нужно идти достаточно глубоко и необходимо легировать крупные сосуды. Возможно, все заключается в сверхстадировании, но, подходя близко к аорте, можно обнаружить больше лимфоузлов, а такая реакция лимфоидной ткани говорит о распространенности заболевания, и вряд ли такому пациенту поможет расширенная лимфодектамия.



Л. Палман

профессор, президент
Европейского общества
по колопроктологии,
Швеция

на Красной площади «Колоректальный рак»

Расширение возможностей комбинированных методов лечения колоректального рака

Обладая более чем 30-летним опытом лечения рака прямой кишки и подводя периодический анализ результатов, мы пришли к заключению, что практически за 25-30 лет не получено улучшения результатов хирургического метода лечения рака прямой кишки. Ситуация является стабильной не только в нашей клинике, но и во многих крупных клиниках России. Несмотря на то, что послеоперационная летальность в нашей клинике была снижена менее чем на 2%, выживаемость пациентов не превышает 50% в результате возникновения частых локо-регионарных рецидивов. Основным методом лечения рака данной локализации является хирургический и комбинированный методы. За прошедшие 20 лет были сделаны определенные сдвиги в сторону расширения возможностей комбинированных методов лечения. Если в 1996 году на долю комбинированных методов лечения приходилось менее 20%, то через 20 лет этот показатель увеличился до 31%. Следует отметить, что это является определенным сдвигом в направлении ведущих клиник России, где основным методом начинают преобладать именно комбинированный метод лечения. Поэтому не случайно в 2004 году Совет по злокачественным новообразованиям на своем заседании определил стадии приоритетных направлений, разработку патогенетических основ комбинированного комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями. Прежде чем выбрать тот или иной метод лечения, необходимо было решить два принципиально важных вопроса. Первый вопрос состоял в выборе варианта комбинированного лечения, что

присоединить к этому методу — лучевую или лекарственную терапию? Вторым вопросом было, в какой последовательности предоперационно или послеоперационно проводить терапию. В основе национальной программы, применимой в комплексном лечении, по нашему мнению, должен быть заложен анализ показаний прогрессии в пользу выполнения радикальных оперативных вмешательств. В этом контексте нами изучено более 400 больных, которые подверглись радикальному оперативному вмешательству. Анализ показал, что 30% больных, радикально оперированных по поводу рака прямой кишки, погибли от прогрессируемого опухолевого процесса. Причем среди этих больных 43% погибает от локо-регионарных рецидивов, 26% — от метастазов, 20% — от сочетания локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов. Таким образом, у 64% больных с прогрессированием опухолевого процесса причиной смерти являются локо-регионарные рецидивы. А у 47% — отдаленные метастазы. Поэтому осуществляя контроль над формами прогрессируемого опухолевого процесса, можно реально рассчитывать на улучшение отдаленных результатов. Среди методов локального контроля наиболее эффективным является лучевая терапия. Применение лучевой терапии как метода локального контроля направлено на возможность пользоваться результатами предоперационного учета, сочетание пред- и послеоперационного учета терапии, и послеоперационной терапии в адьювантном режиме.



Ю.А. Барсуков

Профессор, заведующий хирургическим отделением проктологии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

В России рак толстой кишки занимает III место среди всех онкологических заболеваний

Ежегодно в мире колоректальным раком заболевает более 600 тыс. людей и 300 тыс. умирают от этого заболевания. За последние 10 лет общая онкологическая заболеваемость в России увеличилась на 13,7%. В 1995 году новые случаи заболевания составили 412500, и 469200 случаев — в 2005 году. В структуре смертности злокачественные образования занимают третье место (12,4%) после болезней сердечно-сосудистой системы (56,4%), а также травм и отравлений (13%). В США, по данным 1995 года, смертность от рака толстой кишки была в 3,9 раза выше, чем от рака желудка. В 1999 году в США колоректальный рак вышел на I-ое место, а в Европе — на II-ое после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин. В России и странах СНГ, как и во всем мире, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком толстой кишки, которая колеблется от 2,3% в странах Средней Азии до 16,3% — в Карелии и странах Балтии. В среднем заболеваемость по России составляет 11,6% на 100 тыс. населения. В то время как общий показатель заболеваемости злокачественными образованиями в России за последние 10 лет вырос на 13,7%, в Москве за последние 15 лет рак толстой кишки вырос с 10,2% до 17 ультрамилей, что составляет прирост 68,8%. По статистическим данным, в 2001 году в России рак толстой кишки занимал третье место среди всех онкологических заболеваний. У 81% больных при первичной регистрации установлена III-IV стадия заболевания. К сожалению, эти показатели не имеют

тенденций к снижению. Радикальному хирургическому лечению подвергается 42-43% больных. Смертность среди вновь выявляемых больных колоректальным раком на первом году колеблется от 45 до 60%. По клинической классификации мы разделяем локализованные формы, такие, как опухоль T1, T2, запущенный рак — T3, опухоль, прорастающая кишечную стенку, а также имеющая метастазы, и распространенный рак — опухоли T4, которые бывают местнораспространенными и генерализованными. Согласно международной классификации индекс T4 характеризует опухоль, врастающую в висцеральный жир или непосредственно распространяющуюся на соседние органы и структуры, при отсутствии микроскопического подтверждения врастания в соседние органы опухоль, характеризуется как T3. На основании этой международной классификации мы под местнораспространенным раком кишки подразумеваем неподвижные или ограниченно подвижные опухоли с символом T4, не имеющие отдаленных метастазов M0, циркулярно обхватывающие и прорастающие все стенки прямой кишки с включением в опухолевый процесс соседних органов и тканей и при возможном образовании свищей или гнойных полостей. Для выполнения хирургической операции в радикальном объеме при таких опухолях требуется расширение стандартного объема операции путем одномоментного моноблочного удаления близлежащих структур или резекция органов, прорастающих опухолью прямой кишки.



В.Ф. Царюк

д.м.н., профессор, отделение проктологии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

14-ая 14th
МЕЖДУНАРОДНАЯ INTERNATIONAL
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ SPECIALIZED
ВЫСТАВКА EXHIBITION

аптека

2007



Министерство
здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации

Ministry of Healthcare &
Social Development of
Russian Federation

23-26 ОКТЯБРЯ
МОСКВА, СК "ОЛИМПИЙСКИЙ"

OCTOBER 23-26
MOSCOW, SC "OLYMPIISKY"

**ВЫСТАВКА "АПТЕКА" -
ВЫСТАВКА СПЕЦИАЛИСТОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО ЛЮДЕЙ**

НЕДЕЛЯ
ПРОФЕССИОНАЛОВ
ФАРМИНДУСТРИИ

VII Международная Ассамблея
НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ



КОНТАКТЫ:

ТЕЛ.: 105-65-61/62

WWW.APTEKAEXPO.RU

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Мессе



100 лет «100» Биотехнологический институт

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
СПОНСОР:

Фармацевтический
ЭВЭОТНИБИК

ОФИЦИАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ПАРТНЕР:

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

НОВАЯ
АПТЕКА

МОСКОВСКИЕ
АПТЕКИ

Аптечный
ОБЗОР

СТРАНИЦА ДЕЛО

ФАРМ-ИНФОРМ

Следующий шаг после
антиэстрогенов



БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЖИЗНИ

- ▶ Новая эффективная линия
эндокринной терапии
- ▶ Увеличивает время до назначения химиотерапии
- ▶ В/м инъекция один раз в месяц

ФАЗЛОДЕКС® (фулвестрант)

показан для лечения больных гормоночувствительным метастатическим раком молочной железы в постменопаузе во время или после прогрессирования на фоне антиэстрогенной терапии¹

АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

119992 Москва, Россия, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98

В/м инъекция раз в месяц
ФАЗЛОДЕКС
фулвестрант

Шанс НЕ вспоминать ежедневно о болезни!

Фазлодекс – торговая марка, собственность
компании АстраЗенека ЮК Лимитед.

¹ Инструкция по применению Фазлодекса

Оптимальная последовательность режимов химиотерапии НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ГЕМЗАР®
(гемцитабин)

Непревзойденная эффективность
в первой линии терапии

АЛИМТА®
пеметрексед

Уникальный баланс высокой эффективности
и контролируемой токсичности
во второй линии

1
линия

2
линия

Антиметаболит с уникальным
множественным механизмом действия

Многоцелевой антифолат
нового поколения

1
линия

2
линия

Ванкуверский метаанализ
"...показал достоверные преимущества в выживаемости
и снижение риска смерти при применении
ГЕМЗАР-платиновых комбинаций по сравнению
с любыми другими не-ГЕМЗАР-платиновыми режимами
у больных распространенными формами
немелкоклеточного рака легкого"

(Le Chevalier)

1
линия

2
линия

Эффективность АЛИМТЫ доказана данными
о частоте ответов, медиане общей выживаемости,
выживаемости без прогрессирования
и 1-годовой выживаемости

(Hanna)

АЛИМТА обладает лучшим профилем токсичности
в сравнении с доцетакселом

(Hanna)

Простой алгоритм снижения токсичности

1
линия

АЛИМТА – единственный препарат с доказанной эффективностью
по выживаемости при злокачественной мезотелиоме плевры

(Vogelzang)

Le Chevalier T, et al. Lung Cancer 2005; 47: 69-80.
Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.
Vogelzang NJ, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.

123317 Москва, Краснопресненская набережная, 18
Тел.: 7 (495) 258 5001 Факс: 7 (495) 258 5005

ONC-PM-105-14-05-07

Lilly

Answers That Matter.