

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

47
2014*онкология, гематология
и радиология №3*

Обзор

**Антиангиогенные таргетные препараты:
мишени, дозовые режимы, показания**

Клиническая практика

**Опыт применения элтромбопага
в интермиттирующем режиме
при иммунной тромбоцитопении**

Лекции для врачей

**Клинические особенности, принципы
диагностики и лечения болезни Гоше**

Медицинский форум

**Роль акситиниба в терапии
почечно-клеточного рака**

11-13

ноября 2014

Москва,

Конгресс-Центр ЦМТ

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН

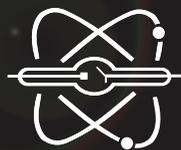


RUSSCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ГЕМАТОЛОГОВ



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

www.rosoncoweb.ru



КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ

6-8 ноября 2014 г.

МОСКВА
«RADISSON SLAVYANSKAYA»

Конгресс проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №146 от 31.03.2014

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская ассоциация радиологов

ПРИ УЧАСТИИ И ПОДДЕРЖКЕ

- European Society of Radiology
- Cardiovascular and Interventional Radiological Society
- European Society of Thoracic Imaging
- European Society of Cardiac Radiology
- Ассоциация медицинских физиков России
- Национальное общество нейрорадиологов
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Общество торакальных радиологов
- Российская ассоциация маммологов
- Российское общество ядерной медицины

В РАМКАХ КОНГРЕССА

Юбилейная конференция, посвященная 90-летию
Российского научного центра рентгенорадиологии

Международная научно-практическая конференция
«Торакальная радиология» при поддержке ESTI



Конференция общества специалистов по ядерной медицине

Научные сессии, школы, мастер-классы

ЗАСЕДАНИЯ И КРУГЛЫЕ СТОЛЫ

- Совещание Профильной комиссии по лучевой диагностике
Экспертного совета Минздрава России
- Круглый стол: Непрерывное медицинское образование
в лучевой диагностике
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации
в лучевой диагностике

ШКОЛЫ И МАСТЕР-КЛАССЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И РЕНТГЕНОЛАБОРАНТОВ



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ

- Медицинская визуализация:
 - маммология, женское здоровье
 - неврология и нейрохирургия
 - неотложная диагностика
 - онкология
 - педиатрия
 - пульмонология и фтизиатрия
 - сердечно-сосудистые заболевания
 - системные заболевания
- Интервенционная радиология
- Радиотерапия
- Ультразвуковая диагностика
- Ядерная медицина
- Медицинская физика, радиационная гигиена
- Информационные технологии, телемедицина
- Непрерывное медицинское образование
- Школа рентгенолаборантов
- Организация лучевой диагностики

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 15 СЕНТЯБРЯ 2014 Г.

Оплата льготной аккредитации.
Бронирование и оплата проживания в отеле

ДО 25 ОКТЯБРЯ 2014 Г.

Стандартная предварительная аккредитация

В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОХОДИТ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР И ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ



МОО «Человек и его здоровье»:
191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2
Тел.: +7 (812) 380 3155; +7 (812) 380 3156
ph@peterlink.ru, www.congress-ph.ru



РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



АССОЦИАЦИЯ ЛИМФОЛОГОВ
РОССИИ



НАЦИОНАЛЬНАЯ ПАЦИЕНТСКАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ,
СТРАДАЮЩИМ ЛИМФЕДЕМОЙ
ЛИМФА

при поддержке ассоциации лимфологов России

V съезд лимфологов России

3-я международная научно-практическая конференция по
клинической лимфологии «ЛИМФА-2014»

19-20 ноября 2014 года

г. Москва, м. ВДНХ, гостиница «Космос», зал «Галактика».

Мы приглашаем на конференцию сосудистых хирургов, онкологов, флебологов, лимфологов и врачей других специальностей, желающих разобраться в следующих темах:

- фундаментальная и клиническая лимфология
- лимфосорбция и лимфодетоксикация
- лечение лимфедемы (постмастэктомического отека)

Вас ждут научные доклады, лекции ведущих лимфологов России и мастер-классы, а также неформальное общение за чашкой кофе или бокалом шампанского.

До встречи на конференции «ЛИМФА-2014».

Постмастэктомический отек - одна из нерешенных проблем отечественной лимфологии. Чтобы помочь пациентам и врачам, Ассоциация Лимфологов России и НПЦ «ЛИМФА» создали программу «ЖИЗНЬ С ЛИМФЕДЕМОЙ», в рамках которой Вам доступны следующие возможности:

Если Вы находитесь далеко от Москвы или у Вас возник вопрос к врачу - пройдите он-лайн консультацию: <http://lympholog.com/consult/>

Нужна информация о лимфедеме? Получите бесплатно 2 книги о лечении лимфедем и записи школ пациентов «ЖИЗНЬ С ЛИМФЕДЕМОЙ», «ЖИЗНЬ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ» по адресу: <http://lympholog.com/front/>

Эффективная
фармакотерапия. 47/2014
Онкология, гематология
и радиология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления
«Онкология, гематология и радиология»**
А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

© ИД ГК «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»
А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
М. ЕРЕМИНА (medin@webmed.ru)
Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлиус»
Тираж 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» 70271

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

Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация размещена на сайте www.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор А.М. ГАРИН: «Представления о происхождении рака кардинально изменились в связи с революционным развитием молекулярной биологии» 6

Обзор

А.М. ГАРИН, И.С. БАЗИН
Антиангиогенные препараты в арсенале противоопухолевых средств 10

Клиническая практика

О.Д. СЕРДЮК, Е.В. МАКАОВА, Д.А. ЯСКУЛЬСКИЙ,
И.В. КРАВЦОВА, Л.В. КУЧЕРЯВЫХ
Клинические возможности ведения больных иммунной
тромбоцитопенией при различных режимах дозирования агониста
рецептора тромбопоэтина элтромбопага 18

Лекции для врачей

И.Л. ДАВЫДКИН, Р.К. ХАЙРЕТДИНОВ, С.П. КРИВОВА, О.Е. ДАНИЛОВА
Болезнь Гоше: клиническая картина, диагностика, лечение 22

Е.И. БОРИСОВА, Н.Н. СЕМЕНОВ, К.С. ЛОДЫГИНА, С.Л. ГУТОРОВ
Эволюция иммунотерапии рака почки 28

Медицинский форум

Тромбоцитопения: агонисты рецептора тромбопоэтина 32

Почечно-клеточный рак: оптимизация стратегии длительного лечения 38

Effective Pharmacotherapy. 2014.
Issue 47. Oncology, Hematology,
Radiology. Issue 3

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section 'Oncology'),

I.L. DAVYDKIN (Section 'Hematology'),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. YERYOMINA,

medin@webmed.ru

Content

People. Events. Dates

- Professor A.M. GARIN: 'Concepts of Cancerogenesis Have Dramatically Changed Due to Breakthrough in Molecular Biology' 6

Review

- A.M. GARIN, I.S. BAZIN
Anti-Angiogenic Drugs in Arsenal of Anticancer Agents 10

Clinical Practice

- O.D. SERDYUK, Ye.B. MAKAOVA, D.A. YASKULSKY,
I.V. KRAVTSOVA, L.V. KUCHERYAVYKH
Different Regimens of Thrombopoietin Receptor Agonist Eltrombopag
for Clinical Management of Immune Thrombocytopenia 18

Clinical Lectures

- I.L. DAVYDKIN, R.K. KHAYRETDINOV, S.P. KRIVOVA, O.Ye. DANILOVA
Gaucher Disease: Clinical Picture, Diagnostics, Treatment 22
- Ye.I. BORISOVA, N.N. SEMYONOV, K.S. LODYGINA, S.L. GUTOROV
Evolution of Kidney Cancer Immunotherapy 28

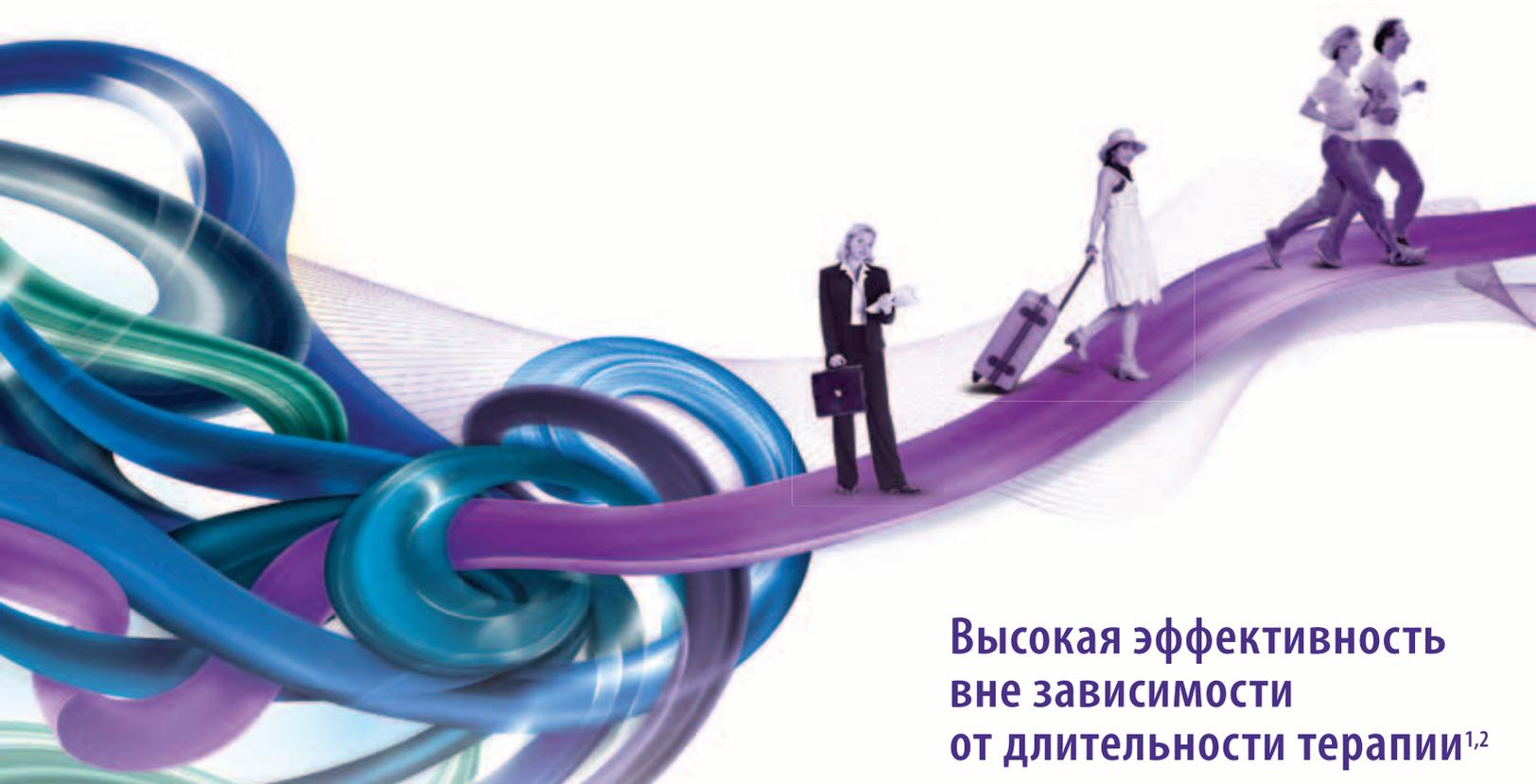
Medical Forum

- Thrombocytopenia: Thrombopoietin Receptor Agonists 32
- Renal Cell Carcinoma: Optimization of Long-Term Treatment Approaches 38

РЕВОЛЕЙД

(эльтромбопаг)

Оптимальный контроль хронической ИТП в зависимости от клинической ситуации



Высокая эффективность вне зависимости от длительности терапии^{1,2}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВОЛЕЙД/REVOLADE

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению перед назначением препарата.

Регистрационный номер: ЛСР-010032/09

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой 25 и 50 мг, по 28 таблеток в упаковке. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленэктомию. Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений. Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Режим дозирования: Револейд назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Револейд для пациентов с хронической ИТП составляет 50 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Если по истечении 2–3 недель от начала терапии количество тромбоцитов остаётся ниже желаемого с клинической точки зрения, дозу можно увеличить до максимальной —

75 мг 1 раз в сутки. **Коррекция дозы:** шаг коррекции дозы в сторону снижения или повышения должен составлять 25 мг. У некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в различные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, ежедневно на протяжении 2–3 недель. **При уровне тромбоцитов 200–400 тыс/мкл** рекомендуется снизить дозу препарата Револейд. **Если количество тромбоцитов превысило 400 тыс/мкл**, лечение препаратом Револейд следует приостановить. **При уменьшении количества тромбоцитов менее 150 тыс/мкл** следует возобновить лечение в редуцированной дозе. Препарат Револейд следует принимать, по меньшей мере, за 4 часа до или через 4 часа после приёма антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (алюминий, кальций, железо, магний, селен, цинк). Револейд можно принимать с пищей, содержащей не более 50 мг кальция, либо, что предпочтительнее, не содержащей кальция. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Револейд для пациентов с ВГС — 25 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Подробную информацию о дозировании препарата для пациентов с ВГС см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Револейд. **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ:** Безопасность и эффективность применения эльтромбопага у детей не установлены. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, печени, женщин в период беременности/лактации, пациентов с факторами риска тромбозов (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром). Препарат Револейд

не рекомендуется использовать у пациентов с печеночной недостаточностью ≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью, если ожидаемая польза не превышает риск тромбоза воротной вены. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Нежелательные явления представлены ниже у пациентов с хронической ИТП. **Инфекции:** фарингит, инфекции мочевыводящих путей. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота, сухость во рту, диарея. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). **Со стороны кожи:** сыпь, алопеция. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в грудной клетке, миалгия. Нежелательные явления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С представлены ниже. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: понижение аппетита. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гипербилирубинемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, алопеция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, гипертермия, лихорадка, астения, периферический отек, трипподобный синдром. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** «Гласко Оперэйшн Великобритания Лимитед», Великобритания Хертфордшир, Вза, Приайори стрит. Для получения более подробной информации прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению препарата «Револейд».



1. Saleh MN, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood 2012; 537-545.
2. Bussell J, et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Br J Haematol 2013; 160: 538–46.

Дополнительную информацию о препарате можно получить в представительстве компании GlaxoSmithKline: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корпус 3, этаж 5, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы». Тел: (495) 777-89-00; Факс: (495) 777-89-01

RU/ELT/0011/14



Профессор А.М. ГАРИН: «Представления о происхождении рака кардинально изменились в связи с революционным развитием молекулярной биологии»



Данные Всемирной организации здравоохранения неутешительны: прогнозируется дальнейший рост онкологических заболеваний – до 22 млн человек в течение ближайших 20 лет. В связи с этим глобальными задачами онкологии являются снижение смертности, выход на качественно новый уровень терапии, улучшение качества жизни пациентов. И уже сегодня решению этих задач способствуют достижения молекулярной биологии, возможности таргетной терапии. Об этом и многом другом – в интервью с Августом Михайловичем ГАРИНЫМ, д.м.н., главным научным сотрудником отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.

– Август Михайлович, с какими факторами ассоциирован канцерогенез?

– Сегодня для ученых и клиницистов очевидно, что онкологическая проблема ассоциирована прежде всего с возрастом. То есть чем больше продолжительность жизни, тем выше вероятность развития канцерогенеза.

– Последнее время мы все чаще слышим, что «рак значительно помолодел». Есть ли статистические данные, подтверждающие рост заболеваемости среди детей?

– Статистика не дает нам повода говорить о том, что «рак помолодел». Я бы сказал более категорично: это

неправда. В России число больных детей от 0 до 15 лет составляет 0,52% всех онкологических больных. За рубежом, главным образом в странах Европы и Северной Америки, количество зарегистрированных детей с солидными опухолями не превышает 2%. В России показатель меньше. Более низкие цифры связаны, в частности, с погрешностями учета пациентов, свойственными большинству стран с населением свыше 100 млн человек.

– В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения вновь обратила внимание общественности на неуклонный, даже резкий рост числа больных раком в мире.

Означает ли это еще большее увеличение распространенности онкологических патологий?

– Действительно, из года в год выявляют рост частоты раковых заболеваний в развивающихся странах и стабильно высокие показатели заболеваемости в развитых государствах. Например, в 2012 г. в мире было зарегистрировано около 14 млн новых случаев заболевания. По мнению аналитиков Международного противоракового союза, высока вероятность, что в ближайшие 20 лет этот показатель увеличится на 57%, достигнув отметки 22 млн. Соответственно можно ожидать и увеличение показателя смертности – с 8 до 13 млн.



Актуальное интервью

– **Правомерно ли на основании таких высоких показателей распространенности и роста онкологических заболеваний говорить о высоких показателях смертности от этих заболеваний?**

– В отношении прогноза смертности не все так прямолинейно. Например, в США уровень фатальных исходов снижается, что отражается в ежегодных отчетах по онкологии. Хотя, конечно, абсолютные показатели смертности от рака в этой стране высоки: в 2012 г. умерло 577 190 человек. Стандартизованные показатели смертности с 1990 г. у мужчин снизились на 22,9%, у женщин на 15,3%¹. В 1975–1977 гг. 50% онкологических больных не имели рецидивов свыше пяти лет, в 1999–2005 гг. этот показатель составил 67%. За 40 лет число выживших, а точнее, излеченных от рака увеличилось в четыре раза и достигло 12 млн. Пятилетняя выживаемость превысила 80% при раке молочной железы, раке предстательной железы, герминогенных опухолях, раке щитовидной железы, раке эндометрия, раке мочевого пузыря, меланоме, лимфоме Ходжкина².

– **Какими данными мы располагаем по России?**

– В России в 2010 г. было зарегистрировано 517 000 новых случаев рака. По основным видам рака показатели следующие: 290 000 больных умерло от рака легкого (27,8% всех умерших от рака мужчин и 6,5% женщин), от рака желудка – 34 400 (10 и 13,3% соответственно), от рака толстой кишки – 38 200 (13 и 15,7% соответственно). Зафиксировано 23 500 случаев смерти от рака молочной железы, что составило 20% всех солидных опухолей и 17,3% всех видов рака.

– **Существуют ли статистические расчеты, которые могли бы показать, насколько современная**

медицина продвинулась вперед в борьбе против рака?

– Ежегодное соотношение умерших и вновь зарегистрированных больных с одинаковой формой опухоли в разных странах – это своеобразный критерий эффективности борьбы против рака. Приведу показатели относительно упомянутых форм по России, США и Японии.

Раком легкого в России в 2009 г. заболело 57 050 человек, умерло 51 430. Следовательно, соотношение умерших и заболевших 0,9. В 2011 г. рак легкого в США был диагностирован у 222 000 пациентов, зафиксировано 157 000 летальных исходов, соотношение 0,72. В Японии 93 400 заболевших, 70 260 умерших, соотношение 0,75.

Раком желудка в России в 2008 г. заболело 40 600 человек, умерло 36 100. Соотношение 0,88. В США в 2011 г. было зарегистрировано 21 500 новых случаев, летальных исходов 10 300. Соотношение 0,47. В Японии в 2011 г. заболело 117 300 человек, умерло 49 800. Соотношение 0,42.

Рак толстой кишки в России в 2008 г. был впервые диагностирован у 55 700 больных. Зарегистрировано 39 900 смертельных случаев. Соотношение 0,71. В США в 2012 г. эти показатели составили соответственно 143 500, 57 000, 0,35; в Японии в 2011 г. – 109 100, 45 700, 0,41. Рак молочной железы в России в 2008 г. впервые диагностирован у 52 000 женщин, летальных исходов 23 000, соотношение 0,44. В США в 2011 г. эти показатели составили 230 500, 39 500, 0,15, в Японии – 56 300, 12 700, 0,22.

– **По данным Всемирной организации здравоохранения, свыше 60% новых случаев заболевания раком зарегистрировано в странах Африки, Азии и Центральной и Южной Америки. На эти регионы приходится 70% всех случаев**

смерти от рака. Имеются ли данные о генетических различиях в эпидемиологической картине онкологических заболеваний?

– Аналитические сводки Международного агентства исследования проблем рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выявляют различия между регионами по некоторым видам рака. Так, в отличие от Европы в Азии гепатоцеллюлярный рак регистрируется в пять раз чаще, в Африке – в три раза чаще; рак желудка в Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанском регионе – в шесть раз чаще, в Южной Америке – в три раза чаще. Частота рака шейки матки в африканских странах превышает в пять раз аналогичный показатель в США, в Юго-Восточной Азии – в четыре раза.

– **Какова ситуация в России?**

– Если сравнивать Россию с рядом европейских стран по так называемым стандартизованным показателям заболеваемости всеми формами рака, то число заболевших (в расчете на 100 000 населения) у нас меньше, но стандартизованные показатели смертности от всех форм рака выше. Основная причина такого различия заключается в поздней диагностике.

Напомню, что, когда в СССР создавались онкологические службы, предполагалось, что диспансеры, работающие в каждой из областей, будут активно выявлять пациентов с опухолями на ранней стадии. На деле эти учреждения стали выполнять функции больниц по оказанию хирургической, лучевой и лекарственной помощи людям, самостоятельно обратившимся в общую медицинскую сеть, как правило, уже с распространенным опухолевым процессом.

– **Какие факторы и с какой степенью достоверности влияют на запуск канцерогенеза в организме человека?**

Онкология

¹ Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. № 1. P. 11–30.

² De Moor J.S., Mariotto A.B., Parry C. et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22. № 4. P. 561–570.



Актуальное интервью

Онкология

– Иными словами, возможна ли профилактика рака? Возможна. Курение – важнейший фактор риска. 30% всех онкологических смертей связано с солидными опухолями, индуцированными табаком. К такому достоверно можно отнести рак легкого, мочевого пузыря, поджелудочной железы, опухоли головы и шеи и другие новообразования. В составе табачного дыма содержится 55 химических веществ, обладающих канцерогенным эффектом. Это ароматические углеводороды, нитрозамины, различные органические и неорганические компоненты, гетероциклические амины.

Пропаганда против курения должна стать первоочередной задачей онкологических служб. Выигрывают даже те, кто бросает курить, имея 10–15-летний стаж никотинового рабства. Как показывает опыт скандинавских стран, отказ от курения достоверно уменьшает заболеваемость многими формами рака. Приведу американскую статистику за 2010 г.: каждая пятая смерть обусловлена этой вредной привычкой, 30% всех онкологических смертей причинно связаны с курением, в том числе 90% смертей от рака легкого. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC) 2012 г., 22% американцев и 17% американок продолжают курить. Это примерно 45,3 млн человек. Хотя число курильщиков за последние пять лет уменьшилось на 3 млн.

– В 2008 г. немецкому ученому Харальду цур Хаузену была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки. Насколько перспективны исследования развития рака на фоне инфекций?

– От 15 до 30% форм опухолей ассоциировано с инфекционной

этиологией. Известны три главных механизма инфекционной индукции опухолей. Во-первых, вирусы непосредственно участвуют в активации клеточных онкогенов или инактивации супрессорных генов. Во-вторых, человеческий вирус иммунодефицита ослабляет распознавание инфицированных или трансформированных клеток иммунной системой. Отсюда такие формы, как саркома Капоши, лимфомы мозга. И наконец, в-третьих, хроническое воспаление и персистирующая инфекция могут привести к повреждению белков, мембран и иницировать канцерогенез.

Онкогенными свойствами обладают вирусы гепатита В. Была создана профилактическая вакцина, которая одновременно уменьшает заболеваемость гепатоцеллюлярным раком. Вирус гепатита С также индуцирует опухолевое поражение печени, но вакцины против него нет.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) типов 16, 18, 31, 35 и 39 онкогенны для развития аногенитального рака и некоторых опухолей верхних дыхательных путей. Уже имеются вакцины, инъекция которых позволяет по крайней мере на несколько лет свести к нулю риск заражения определенными типами ВПЧ. Такие вакцины можно считать эффективным средством для предотвращения возникновения рака шейки матки, анального рака и других опухолей. Герпес-вирус Эпштейна – Барр причастен к развитию рака носоглотки, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина. И наконец, ретровирус Т-клеточного лейкоза человека индуцирует лейкогенез.

Известны опухоли, имеющие этиологическую связь с персистирующей инфекцией паразитов. Возбудитель бильгарциоза (*Shistosoma haematobium*) приводит к развитию плоскоклеточного рака мочевого пузыря. Им часто заражаются курьезники в загрязненных водо-

емах Ближнего Востока. В генезе холангиоцеллюлярного рака установлена роль гельминтов – паразитических плоских червей рода *Opisthorchis*, заражение которыми происходит при употреблении сырой рыбы.

– Насколько эффективна и оправдана скрининговая диагностика рака?

– Рак можно предотвращать, выявляя при скрининге предопухолевые состояния молочной железы, шейки матки и толстой кишки. В США, например, в результате скрининга ежегодно выявляют 65000 больных с предраком молочной железы, у которых органосохраняющие операции и антиэстрогены способствуют 100%-ной профилактике рака этого органа. Аналогичная ситуация при скрининге рака шейки матки. Цервикальная неоплазия (CIN III) встречается в США чаще, чем рак шейки матки: 70/100000 и 8,1/100000 соответственно. Конизация шейки матки у пациенток с CIN III надежно предотвращает развитие рака, уменьшает частоту заболеваемости раком шейки матки до 2–3/100000. Полипозы в толстой кишке, выявленные при скрининге, хорошо контролируются малыми объемами хирургических вмешательств, прерывающих канцерогенез на ранних этапах. Помимо предопухолевых процессов скрининг позволяет выявлять рак на ранней стадии, снижает на 50% показатели смертности и значительно улучшает отдаленные результаты лечения рака толстой кишки³.

– Что сегодня известно о канцерогенезе?

– В течение последних 30 лет представления о происхождении рака кардинально изменились в связи с революционным развитием молекулярной биологии. Рак развивается вследствие наруше-

³ Schoen R.E., Pinsky P.F., Weissfeld J.L. et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 25. P. 2345–2357.



Актуальное интервью

ний клеточного генома. Канцерогенез – многошаговый процесс, исчисляемый десятками лет до манифестации. Часть мутаций, повреждающих геном, так называемые драйверовские мутации, способны взломать, исказить свойства и поведение нормальных клеток, трансформировать их в опухолевые. Ассоциированные с опухолями гены делятся на три группы: онкогены, супрессорные гены и гены, ответственные за ремонт ДНК и стабильность генома. Мутированные онкогены секретируют белки, обуславливающие нерегулируемую хаотичную пролиферацию клеток, нарушение их дифференцировки, расстройства межклеточных контактов и ангиогенеза в создаваемых опухолевых структурах. Эти дефектные гены и являются основными мишенями нового поколения лекарственного противоопухолевого лечения – таргетной терапии.

В течение жизни в организме осуществляется 10^{16} клеточных удвоений. Относительная редкость рака (14 млн человек) в сравнении с миллиардным населением земного шара объясняется барьерной защитой клеточного генома супрессорными и репарирующими ДНК-генами. Мутации этих генов индуцируют опухолевую трансформацию только в 10^{-6} . Супрессорные гены в норме регулируют пролиферацию клеток, стимулируют гибель дефектных генов (апоптоз), задерживают митотические циклы при клеточных нарушениях. Однако эти гены сами могут стать мишенями драйверовских мутаций, приводящих к инактивации одной или двух аллелей. Нередки мутационные повреждения p53 (в 50% форм опухолей) и RB1 (при ретинобластомах, остеосаркомах, мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, раке мочевого пузыря). Среди прочих супрессорных генов возможны онкогенные мутации NF1 и 2 (саркомы, менигиомы, глиомы), PTEN (рак тела матки, простаты, молочной железы, щитовидной железы, рак под-

желудочной железы и рак толстой кишки), LKB1 (немелкоклеточный рак). К сожалению, успехи таргетной терапии, направленной против дефектных супрессоров, скромны. Третий класс раково-ассоциированных генов отвечает за репарацию мутационных дефектов ДНК. Эти гены поддерживают геномную и хромосомальную стабильность. Мутации этих генов встречаются при раке толстой кишки, гинекологическом раке, опухолях мозга и других новообразованиях.

– Таргетная терапия открыла новую эру в лечении онкологических заболеваний. Немногим более 14 лет назад был разработан первый принципиально новый препарат. Наконец исполнился мечта основоположника химиотерапии Пауля Эрлиха о «магической пуле» – целенаправленной доставке медикаментозного средства в пораженный орган. В какой степени таргетные препараты включены в клинические протоколы?

– Таргетная терапия располагает несколькими классами лекарственных препаратов: моноклональные антитела, гибридные белки, малые молекулы – тирозинкиназные ингибиторы, прерывающие сигнальные пролиферативные каскады в ядрах клеток. В настоящее время в международном лекарственном арсенале насчитывается 32 препарата для таргетной терапии. Они нацелены против мутированных генов и применяются при лечении метастатических форм солидных опухолей и системных гематологических новообразований. Это трастузумаб, лапатиниб, эверолимус, пертузумаб, бевацизумаб – при раке молочной железы; цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб – при раке толстой кишки, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, темсиролимус, бевацизумаб – при раке почки; цетуксимаб – при опухолях головы и шеи; вандетаниб – при раке щитовидной железы; бевацизумаб, кризотиниб, gefити-

ниб – при немелкоклеточном раке легкого; трастузумаб – при раке желудка; эрлотиниб – при раке поджелудочной железы, сорафениб – при гепатоцеллюлярном раке; иматиниб, эверолимус, сунитиниб, пазопаниб – при саркомах мягких тканей; иматиниб, сунитиниб – при меланоме; вемурафениб – при гастроинтестинальных опухолях; висмодегиб – при базальноклеточном раке кожи; эверолимус и бевацизумаб – при опухолях мозга; иматиниб, босутиниб, дазатиниб, нилотиниб – при хроническом миелоидном лейкозе; иматиниб, дазатиниб – при остром лимфобластном лейкозе. Это далеко не полный перечень лекарственных средств. Таргетная терапия против сигнальных путей мутированных онкогенов продлевает жизнь больным с распространенными опухолями и контролирует их симптоматику.

– Какие цели и задачи предстоит решать?

– Начало XXI в. ознаменовалось полным описанием клеточного генома различных опухолей. Многие генные мишени ждут новых таргетных препаратов. Но, как известно, для клеточных геномов опухолей характерны не единичные мутационные дефекты, а нарушения многих генов. Например, при немелкоклеточном раке легкого в 60–70% клеток обнаруживается десять и более драйверовских мутаций. Их многообразие делает лекарственные средства, нацеленные на одну или две мишени, неэффективными. Поэтому будущее за мультитаргетными препаратами или комбинациями трех или более таргетных лекарственных препаратов.

Следует особо подчеркнуть, что в ближайшем будущем станет реальностью превращение метастатических онкологических болезней в хронические, длительно текущие заболевания. «Попадание в яблоčko» уже продемонстрировано при таких новообразованиях, как хронический миелолейкоз или гастроинтестинальные опухоли. ☺

Онкология



Антиангиогенные препараты в арсенале противоопухолевых средств

А.М. Гарин, И.С. Базин

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

В статье рассмотрены мишени, дозовые режимы, эффективность инновационных таргетных препаратов, используемых для подавления патологического ангиогенеза в опухолевых очагах. Отмечается, что сегодня в арсенале врача-онколога имеются антиангиогенные препараты для лечения рака различной локализации.

Ключевые слова: патологический ангиогенез, противоопухолевые ангиогенные препараты, бевацизумаб, сунитиниб

Патологический ангиогенез – одно из ключевых свойств опухолей, обеспечивающих их непрерывный рост, инвазию и метастазирование. Американский исследователь J. Folkman впервые обратил внимание на запуск ангиогенеза в опухолевых узелках, превышающих объем 1–2 мм³. До достижения этого размера зачатки опухолей получали необходимые для развития вещества путем диффузии.

Без вновь возникших капилляров первичная опухоль не может расти, прорасти в соседние ткани и реализовывать рост метастатических заносов в отдаленные органы. Кровь, доставляемая по сосудам, – источник кислорода и питания опухолевых клеток. Запуск ангиогенеза в норме является генетически контролируемым процессом, характеризующимся стабильностью, обусловленной балансом индукторов и ингиби-

торов развития сосудистой системы [1].

При эмбриональном органогенезе из гематопозитических стволовых клеток дифференцируются гемангиобласты и ангиобласты, формирующие тубулярные структуры с образованием отростков в эмбрионе и желточном мешке, впоследствии соединенных сначала в примитивную сеть (спрутизация), затем в сплетения (васкулярогенез). После привлечения муральных клеток – перicyтов образуется стройная и стабильная сосудистая система (ангиогенез). Контроль ее нормального развития на начальном этапе образования гемангиобластов осуществляется транскрипционным фактором RUNX1; на этапе васкулярогенеза из ангиобластов – сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и его рецепторами 1 и 2 (VEGFR1 и VEGFR2); на этапе образования сплетений и капиллярных отрост-

ков – VEGF, VEGFR1 и VEGFR2, фибробластным фактором роста (bFGF), ангиопоэтинами – Ang-1 и Ang-2, Tie-1 и Tie-2 тирозинкиназными рецепторами эндотелиальных клеток, лигандом Notch и его рецептором Delta-4; на завершающем этапе нормального ангиогенеза – тромбоцитарным фактором роста бета и его рецептором бета (PDGF-B и PDGFR-beta), трансформирующим фактором роста бета (TGF-beta) [2].

Физиологическое формирование новых сосудов возможно при заживлении ран, после ишемии (реваскуляризация), при беременности. Ангиогенез осуществляется за счет нормальных клеток эндотелия, их генетическая программа универсальна, нарушения в виде мутаций встречаются редко.

Таким образом, в норме образование новых сосудов характерно для периодов эмбриогенеза или репарации после повреждения. Иная ситуация при злокачественных опухолях, когда наблюдается неконтролируемый ангиогенез.

Кровеносные и лимфатические капилляры расположены беспорядочно, их больше, чем в нормальной ткани, они дефектны, их проницаемость повышена, в сосудистой стенке мало перicyтов и гладкомышечных клеток. Проангиогенные факторы доминируют, антиангиогенные подавлены, баланс нарушен (рис. 1).

bFGF относится к проангиогенным агентам, поскольку стимулирует выработку VEGF и регулирует рост и выживаемость клеток эндотелия. Тромбоцитарные факторы роста PDGF-B и PDGF-C гиперэкспрессируются клетками эндотелия так же, как их рецепторы PDGFR-A и PDGFR-B, что ведет к мобилизации перицитов и сосудистой стабилизации. И наоборот, угнетение сигналов от PDGF заканчивается апоптозом эндотелиальных клеток [3].

Рецепторы VEGF главным образом секретируются эндотелиальными клетками.

К антиангиогенным факторам относят тромбоспондин, эндостатин, тумстатин (рис. 2).

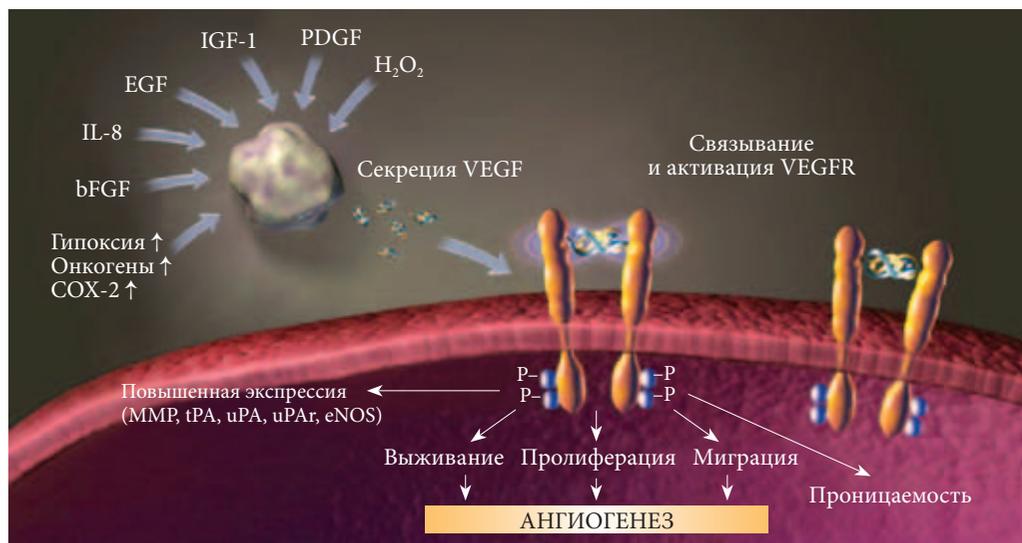
Лиганды VEGFR – гликопротеины (45KD) экспрессируются в четырех молекулярных формах: VEGF-A (молекулярный вес 121), VEGF-B (165), VEGF-C (189), VEGF-D (206). VEGF-A диффундирующий, остальные формы связываются с гепарином или протеогликанами (конъюгаты полисахаридов и белков в соединительной ткани на клеточной поверхности).

VEGF-A активирует рецепторы VEGFR1 и VEGFR2. VEGF-B и PlGF (факторы роста плаценты) соединяются с VEGFR2. VEGF-C и VEGF-D взаимодействуют с рецептором VEGFR3.

После связывания рецепторов с лигандами и их димеризации внутри клеток запускаются сигнальные каскады, достигающие клеточного ядра:

- активация фосфолипазы С-гамма – NO (MARK) ведет к увеличению сосудистой проницаемости;
- сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), киназы АКТ (PI3K – АКТ – mTOR) усиливает эндотелиальную активацию, стимуляцию пролиферации и миграции клеток вследствие реорганизации актина цитоскелета [4].

В руководстве по таргетной терапии, изданном в 2014 г., проанализирована активность десяти зарегистрированных антиангиогенных таргетных препаратов и семи находящихся на фазе III клинического исследования.



MMP – матриксные металлопротеазы, tPA – тканевой активатор плазминогена, uPA – активатор плазминогена урокиназного типа, uPAR – рецептор урокиназы, eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота, COX-2 – циклооксигеназа-2, bFGF – основной фактор роста фибробластов, IL-8 – интерлейкин 8, EGF – эпидермальный фактор роста, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, H₂O₂ – перекись водорода.

Рис. 1. Характеристики опухоли и микроокружения способствуют экспрессии VEGF

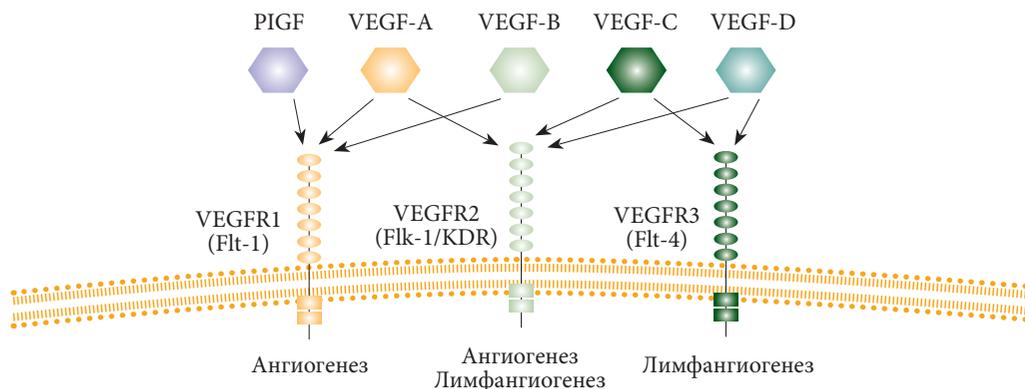


Рис. 2. Представители семейства VEGF и рецепторы к ним



Рис. 3. Бевацизумаб подавляет VEGF, ключевой медиатор ангиогенеза

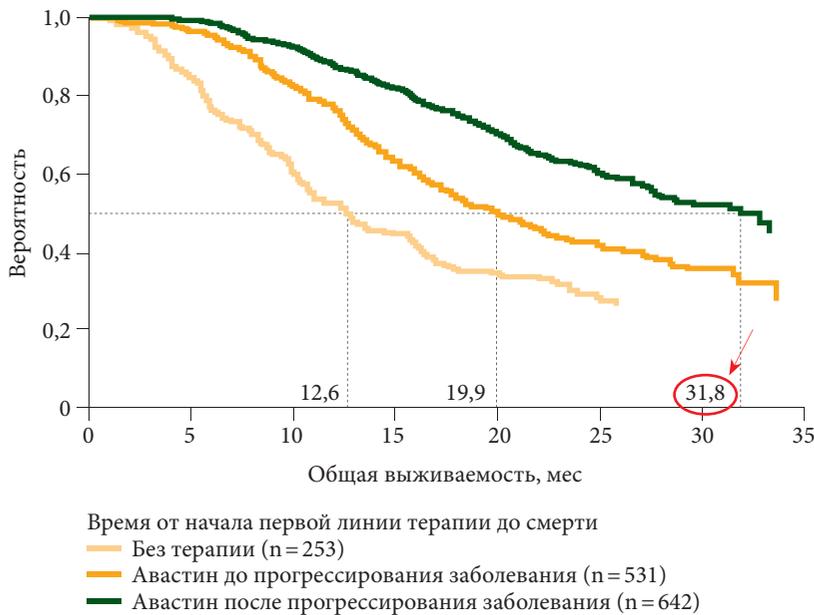


Рис. 4. Увеличение общей выживаемости больных на фоне продолжения терапии Авастином после первого прогрессирования заболевания

Рассмотрим мишени препаратов, их дозовые режимы при разных опухолевых показаниях и активность [5].

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Bv) (Авастин, компания Roche) – первый ангиогенный противоопухолевый препарат, разрешенный для практического применения FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в 2004 г., а в европейских странах в 2005-м. Его молекулярная мишень – VEGF-A. На рисунке 3 проиллюстрирован механизм действия Bv – регрессия сосудов, нормализация кровотока, угнетение формирования новых сосудов [6].

Показания к назначению: совместно с химиотерапией при метастатическом раке толстой кишки (мРТК), немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ), почечноклеточном раке, раке молочной железы, раке яичника (РЯ) и в виде монотерапии при глиобlastомах.

При колоректальном раке наибольший резонанс имели три рандомизированных исследования с применением Bv ± IFL (ириноте-

кан + фторурацил + лейковорин), Bv ± FOLFOX4 (фторурацил + лейковорин + оксалиплатин), Bv ± XELOX (капецитабин + оксалиплатин) [7–9]. Во всех исследованиях отмечены статистически достоверные преимущества предложенной терапии по показателю безрецидивной выживаемости, а в исследовании H. Hurwitz и соавт. – статистически значимое улучшение общей выживаемости – 20,3 месяца, в контроле – 15,6 месяца.

Bv продемонстрировал эффективность и во второй линии терапии в комбинации с FOLFOX [8].

Важное наблюдение провели A. Grottey и соавт. (ASCO-2007). В исследовании было три группы больных мРТК, получавших химиотерапию без Авастина, химиотерапию с Авастином до прогрессирования и Авастин после прогрессирования без химиотерапии. Медиана выживаемости составила 12,6, 19,9 и 31,8 месяца соответственно (рис. 4).

При колоректальном раке препарат применялся в дозе от 5 до 10 мг/кг один раз в две-три недели. Таким образом, большинство химиотерапевтов продолжают применять Авастин и после констатации ухудшения.

Эффект Bv при НМКРЛ более выражен при аденокарциномах. При этой форме рака Bv применяется в дозе 15 мг/кг один раз в три недели.

В исследовании E5499 было включено 878 пациентов с метастатическим НМКРЛ. Непосредственный эффект, медиана безрецидивной выживаемости и общей выживаемости были достоверно выше при присоединении Bv к химиотерапевтической комбинации «паклитаксел + карбоплатин». Медиана общей выживаемости составила 12,3 месяца, в химиотерапевтической группе – 10,3 месяца, $p=0,003$ [10]. FDA зарегистрировало Bv для применения при этой форме рака. В исследовании AVAIL Bv у части больных был применен в меньшей дозе (7,5 мг/кг). Кроме того, использовался другой состав химиотерапевтической комбинации (гемицитабин + цисплатин). Увеличение общей выживаемости подтвердить не удалось [11].

Данные об активности Bv при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) противоречивы. В 2007 г. в исследовании EOCG-2100 с участием 680 ранее не леченных больных мРМЖ было показано, что при использовании паклитаксела (90 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни) и Bv (по 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 15-й дни) медиана безрецидивной выживаемости составила 11,4 месяца, в группе с одним паклитакселом – 6,1 месяца. На основании этих данных FDA разрешило применение Bv при РМЖ [12].

Аналогичные данные были получены при комбинации Bv и капецитабина, Bv и антрациклинов [13].

Тем не менее на ASCO-2010 был представлен метаанализ, в котором медиана выживаемости без рецидива в группе Bv составила 9,3 месяца, в группе химиотерапии – 6,4 месяца. Общий эффект зарегистрирован в группе с включением Bv в 49% случаев, без Bv – в 32%, но медиана общей выживаемости в группах не отличалась [14]. Отсутствие разницы в показателе общей выживаемости больных в двух группах послужило для FDA основанием для отзыва разрешения на применение

Вv при РМЖ. В Европе и России продолжают назначать Вv при этом заболевании.

В спектр противоопухолевой активности бевацизумаба FDA включило метастатический рак почки.

В исследовании AVOREN участвовало 649 больных метастатическим почечно-клеточным раком. Пациенты получали интерферон-альфа-2а с Вv или без него. Время до прогрессирования в группе «Вv + интерферон-альфа-2а» составило 10,2 месяца, в группе с интерфероном – 5,4 месяца, $p < 0,0003$. Общий эффект – 31 и 13% соответственно, медиана общей выживаемости – 23,3 и 21,3 месяца [15].

В ходе исследования CALBG-90206 ($n = 732$) пациенты основной группы получали Вv вместе с интерфероном-альфа-2b, контрольной – только интерферон. Эффективность – 26 и 13% соответственно, медиана времени до прогрессирования – 8,5 и 5,2 месяца, медиана общей выживаемости – 18,3 и 17,4 месяца [16].

В обоих исследованиях интерферон вводили в дозе от 1 до 6 млн ЕД подкожно два раза в неделю, Вv – по 10 мг/кг внутривенно один раз в три недели.

Европейский Союз разрешил применение Авастина при метастатическом РЯ во второй линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или в комбинации с карбоплатином и гемцитабином. Основанием послужили несколько исследований. В исследовании J. Schmitt и D. Matei эффект от монотерапии Вv при рецидивном РЯ достигнут у 16% больных, стабилизация в течение 5,5 месяца – у 50% больных [17]. При комбинации Вv с карбоплатином время до прогрессирования достоверно увеличилось в группе Вv с 2,4 до 3,9 месяца при ранее леченном РЯ ($p < 0,005$) [18].

Во второй линии терапии при платиночувствительном РЯ режим «Вv + СВДСА (карбоплатин) + GEM (гемцитабин)» обеспечил медиану безрецидивной выживаемости 12,4 месяца. В группе контроля этот показатель составил 8,4 месяца, $p < 0,0001$ [19].

Среди показаний к назначению Вv – рецидивирующие глиоблас-

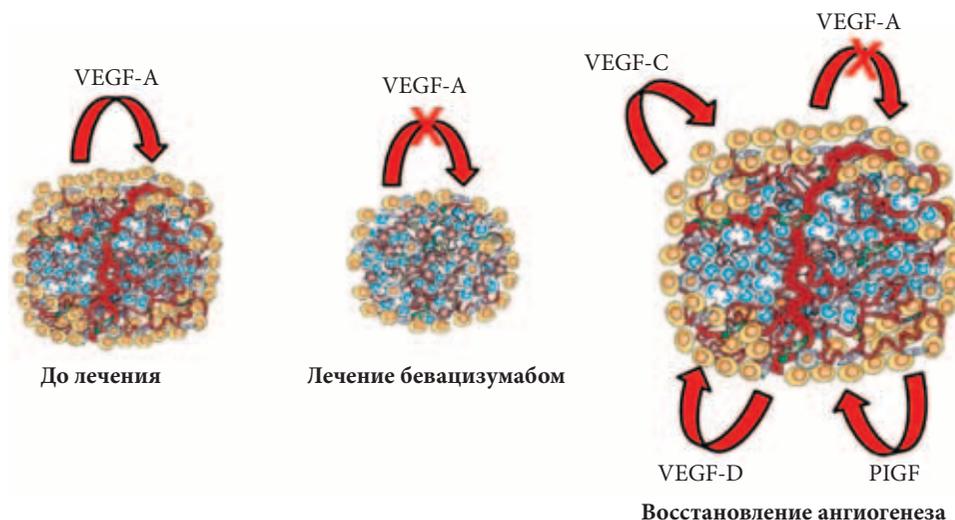


Рис. 5. Гипотеза: перекрестные VEGF лиганды ассоциированы с резистентностью к анти-VEGF терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

томы. Глиобластома – пока единственная форма опухоли, для которой доказан эффект Вv в режиме монотерапии.

В исследовании T.N. Kreisl и соавт. 85 больных с диагнозом «рецидивная глиобластома» (в анамнезе лучевая терапия и применение темозоломида) получали 10 мг/кг Вv один раз в три недели. Эффект выше, чем в историческом контроле. На основании этого исследования FDA разрешило применение Вv при данной патологии [20].

Вошла в практику и комбинация иринотекана с Вv. Шестимесячная выживаемость без прогрессирования составила 57%, уменьшение отека мозга – 50%, ослабление неврологических симптомов – 52% [21]. Положительные эффекты Вv известны при раке желудка, поджелудочной железы и предстательной железы в фазе II исследования. Резистентность к Вv связывают с активацией других лигандов ангиогенеза, слабо подавляемых моноклональными антителами (рис. 5).

Афлиберцепт

В 2012 г. в США и ряде европейских стран для терапии рака толстой кишки был разрешен афлиберцепт (Zaltrap, ziv-aflibercept, компания Sanofi).

Афлиберцепт – рекомбинантный белок, состоящий из сегментов внеклеточного домена человеческого

рецептора 1 васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR1) и рецептора 2 этого же фактора роста (VEGFR2), соединенных со стабильным регионом (Fc) человеческого антитела (Ig1).

Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, захватывающая в крови VEGF и препятствующая его связыванию с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2. В исследовании VELOUR 1226 пациентов были рандомизированы на две группы: в первой группе пациенты получали афлиберцепт (4 мг/кг внутривенно один раз в две недели) и режим FOLFIRI (фторурацил + лейковорин + иринотекан), во второй – только FOLFIRI + плацебо. И безрецидивная, и общая выживаемость в группе афлиберцепта была достоверно выше: медиана безрецидивной выживаемости – 6,9 и 4,7 месяца, $p = 0,00007$; медиана общей выживаемости – 13,5 и 12,6 месяца, отношение рисков 0,82, $p = 0,0032$ [22].

Афлиберцепт проходит оценку по фазе III вместе с доцетакселом и преднизолоном при гормонорезистентном раке предстательной железы, по фазе II исследования вместе с режимом FOLFOX в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки и в комбинации с доцетакселом в первой и второй линиях терапии мНМКРЛ [5].

Рамуцирумаб

Рамуцирумаб (компания Eli Lilly) представляет собой человеческие моноклональные антитела IgG₁, связывающиеся с VEGFR2 и препятствующие взаимодействию с этим рецептором VEGF. Продемонстрирован эффект этого препарата при различных локализациях рака (желудок, молочная железа, печень, простата) в исследованиях фаз II и III [23].

Большинство антиангиогенных препаратов относятся к группе ингибиторов интрацеллюлярного домена VEGFR2, при этом они угнетают рецепторы EGF, PDGFR, c-kit, FLT-3 [24].

Акситиниб

Акситиниб (Axinitib, Inlyta, компания PFIZER) одобрен FDA в 2012 г. по результатам сравнительного исследования с сорафенибом в режиме второй линии терапии (AXIS) при распространенном раке почки. Препарат является первым высокоселективным ингибитором тирозинкиназ (VEGFR1, 2, 3). Рекомендован для приема внутрь в стартовой дозе 5 мг два раза в сутки с возможностью дальнейшего индивидуального подбора дозы. В исследовании AXIS (n = 723) медиана времени до прогрессирования в группе акситиниба значительно (на 43%) превысила медиану выживаемости без прогрессирования в группе сорафениба и составила 6,7 и 4,7 месяца соответственно (p < 0,0001).

Частота объективного ответа для акситиниба составила 19%, для сорафениба – 9%.

В данном исследовании был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности акситиниба. При применении сорафениба чаще наблюдалась кожная токсичность, а на фоне терапии акситинибом – артериальная гипертензия, которая оказалась также независимым предиктором увеличения общей выживаемости [25].

Вандетаниб

В число таргетных препаратов с антиангиогенным действием вошел тирозинкиназный ин-

гибитор вандетаниб (Zactima, AtraZeneca), нейтрализующий рецепторы VEGFR2 и EGFR при медуллярном раке щитовидной железы. В исследовании ZETA с участием 321 больного сравнили эффективность вандетаниба с таковой плацебо. Медиана времени до прогрессирования составила 22,6 и 16,4 месяца соответственно. Однако впоследствии оказалось, что эффект связан не столько с антиангиогенным действием, сколько с подавлением гена RET [26]. Препарат изучается в комбинации с химиотерапией при глиомах, раке предстательной железы, НМКРЛ. Вандетаниб применяется в дозе по 300 мг внутрь ежедневно. Среди побочных явлений отмечены кардиотоксичность, диарея, сыпь, гипертония, головная боль [5, 26].

Ниндетаниб

Возможно, перспективы имеет препарат ниндетаниб (Vargatef, компания Boehringer Ingelheim), ингибирующий VEGFR1, 2, 3, PDGFR, FGFR, Src.

Как оказалось, препарат эффективен при идиопатическом легочном фиброзе.

В фазе II исследования при НМКРЛ после неудач терапии в первой линии общая выживаемость, достигнутая после применения ниндетаниба, составила 21,9 недели. Препарат изучается по фазе III при НМКРЛ и РЯ [27].

Пазопаниб

Пазопаниб (Pazopanib, Votriient, компания GlaxoSmithKline) – тирозинкиназный ингибитор всех рецепторов VEGFR, PDGF-a, c-kit. Избирательность действия этого препарата на указанные мишени выше таковой других уже разрешенных к использованию таргетных препаратов.

Препарат зарегистрирован FDA для лечения рака почки в 2010 г. и сарком мягких тканей в 2012 г.

При метастатическом раке почки (исследовано 435 пациентов, леченных цитокинами или не леченных) медиана времени до прогрессирования у не леченных

ранее составила 11,2 и 2,8 месяца в сравнении с контролем, у леченных ранее интерферонами – 9,2 и 4,2 месяца [28].

Эффект и достоверное продление медианы времени до прогрессирования отмечены при синовиальных саркомах и лейомиосаркомах [29]. Продолжается изучение препарата при НМКРЛ и РЯ. Пазопаниб назначается в дозе по 800 мг внутрь длительно. Из побочных эффектов обращают на себя внимание повышение уровня трансаминаз крови, диарея, боли в костях и мышцах, гипопигментация кожи.

Регорафениб

Регорафениб (Regorafenib, Stivagra, компания BAYER) – малая молекула, ингибитор различных мембранных и клеточных киназ. Регорафениб и два его основных метаболита М-2иМ-5 подавляют Ret, VEGFR1–3, c-kit, PDGFR-альфа/бета, FGFR1 и 2, Tie-2, Trk-2a, Eph-2a, Raf1, Abl, BRAF, BRAF^{F600E}.

Основное показание для назначения – мРТК с исчерпанными возможностями первой и второй линий терапии (Fu, Cap, Oxa, Iri, Vv, ингибиторы EGFR).

Основанием для регистрации препарата FDA в 2012 г. послужила фаза III исследования CORRECT (n = 760), в котором показатели общей (p = 0,0052) и безрецидивной выживаемости (p < 0,0001) были достоверно выше, чем в группе плацебо [30].

В 2103 г. FDA разрешило применение регорафениба у больных с неудалимой гастроинтестинальной опухолью (ГИСО), резистентной к иматинибу или сунитинибу [31]. Регорафениб изучается в комбинации с FOLFIRI при гепатоцеллюлярном раке. Препарат применяют в дозе по 160 мг ежедневно внутрь в течение трех недель, затем семь дней перерыв и цикл повторяют.

Сорафениб

Сорафениб (Sorafenib, Nexavar, компания Bayer) – тирозинкиназный ингибитор VEGFR2, PDGFR, c-kit, FLT3. Кроме того, препарат ингибирует серин-треониновые киназы CRAF и BRAF. Таким образом, пре-



парат оказывает антиангиогенный эффект, действуя на эндотелиальные клетки, и антипролиферативный эффект на опухолевые клетки. В 2005 г. FDA разрешило применение этого таргетного препарата при метастазах рака почки. В большом рандомизированном исследовании с участием 903 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 24 недели, в группе контроля – 12 недель, $p < 0,001$, общая выживаемость – 19,3 месяца, в группе контроля – 15,9 месяца, $p < 0,015$ [32].

В 2007 г. сорафениб разрешен FDA для терапии гепатоцеллюлярного рака. В исследовании фазы III (SHARP) медианы и общей (10,7 месяца), и безрецидивной выживаемости (5,5 месяца) были достоверно выше, чем в группе контроля [33]. Препарат назначается внутрь по 400 мг два раза в день.

Сунитиниб

Сунитиниб (Sunitinib, Сутент, компания Pfizer) обладает антиангиогенными, проапоптотическими и антипролиферативными свойствами, являясь ингибитором VEGFR1 и 2, PDGFR, FLT3, c-kit. Препарат назначается в дозе по 50 мг внутрь ежедневно в течение четырех недель с последующим перерывом в две недели.

Показания к назначению: почечно-клеточный рак, ГИСО, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

Сунитиниб разрешен FDA при метастатическом раке почки на основании фазы III рандомизированного сравнительного исследования с интерфероном-альфа ($n = 750$).

Частота объективного ответа выявлена у 47% больных, получавших сунитиниб, и у 12% пациентов из группы контроля. Медиана безрецидивной выживаемости составила 11 месяцев в группе, получавшей сунитиниб, и пять месяцев у получавших интерферон, медиана общей выживаемости – 26,4 и 21,8 месяца соответственно [34].

Сунитиниб был исследован во второй линии терапии гастроинтестинальных опухолей, резистентных к иматинибу. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы III было включено 312 пациентов (2:1). Медиана безрецидивной выживаемости в группе сунитиниба составила 27,3 недели, в группе плацебо – 6,4 недели, общая выживаемость в группе пациентов, получавших сунитиниб, также превысила аналогичный показатель контрольной группы (отношение рисков 0,49, $p = 0,007$) [35]. Сунитиниб также исследовали в лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. В рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование фазы III был включен 171 пациент (1:1) с высокодифференцированными нерезектабельными распространенными/метастатическими нейроэндокринными

опухолями поджелудочной железы. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 месяца в группе сунитиниба по сравнению с 5,5 месяца в группе плацебо ($p < 0,001$). Положительный эффект сунитиниба на выживаемость без прогрессирования был идентичным у всех участников исследования независимо от возраста, расы, пола, общего состояния по шкале ECOG, количества органов и систем, пораженных метастазами. Сунитиниб также демонстрировал превосходство над плацебо независимо от функциональной активности опухоли и от ранее полученного системного лечения.

Заключение

Терапия инновационными таргетными препаратами с целью подавления патологического ангиогенеза в опухолевых очагах является наиболее патогенетически обоснованной и эффективной. В современном арсенале врача-онколога имеется целый ряд противоопухолевых антиангиогенных препаратов для лечения распространенного рака почки, рака толстой кишки, гастроинтестинальных опухолей, нейроэндокринных опухолей, а также для таргетной терапии гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, медуллярного рака щитовидной железы, саркомы мягких тканей, глиобластом. ☺

Литература

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285. № 21. P. 1182–1186.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // *Nature.* 1997. Vol. 386. № 6626. P. 671–674.
3. Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007.
4. Koch S., Tugues S., Li X. et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors // *Biochem. J.* 2011. Vol. 437. № 2. P. 169–183.
5. Postel – Vinay S., Armand J.P. Targeting angiogenesis // *Targeted therapies in oncology* / eds. G. Giaccone, J.C. Soria. Second Edition, 2014. P. 283–314.
6. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy // *Science.* 2005. Vol. 307. № 5706. P. 58–62.
7. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 23. P. 2335–2342.
8. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 2013–2019.
9. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio W. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO*, 2007. Abstr. 4028.
10. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 24. P. 2542–2550.
11. Reck M., von Pavel J., Zatloukal P. et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer:

- results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 9. P. 1804–1809.
12. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 26. P. 2666–2676.
 13. Robert N.J., Diéras V., Glaspy J. et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 10. P. 1252–1260.
 14. Shaughnessy J., Miles D., Gray R.J. et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 18. P. 1252–1260.
 15. Escudier B., Pluzanska A., Koralewsky P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9605. P. 2103–2111.
 16. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 13. P. 2137–2143.
 17. Schmitt J., Matei D. Targeting angiogenesis in ovarian cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2012. Vol. 38. № 4. P. 272–283.
 18. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 26. P. 2484–2496.
 19. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 26. P. 2473–2483.
 20. Kreisl T.N., Kim L., Moore K. et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 740–745.
 21. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 4. P. 1253–1259.
 22. Wang T.F., Lockhart A.C. Aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Clin. Med. Insights Oncol.* 2012. Vol. 6. P. 19–30.
 23. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B): Monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2 // *Curr. Oncol. Rep.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 97–102.
 24. Gotink K.J., Verheul H.M. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? // *Angiogenesis.* 2010. Vol. 13. № 1. P. 1–14.
 25. Rini B.I., Escudier B., Tomscak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial // *Lancet.* 2011. Vol. 378. P. 1931–1939.
 26. Wells S.A., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 767–772.
 27. Gori B., Ricciardi S., Fulvi A. et al. New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef™ (BIBF 1120) and beyond // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 429–440.
 28. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.
 29. Endo M., Nielsen T.O. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9844. P. 801.
 30. Grothey A., van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
 31. Demetry D.G., Reichardt C.P., Kang Y.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 295–302.
 32. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.
 33. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 4. P. 378–390.
 34. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomaszak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
 35. George S., Blay J.Y., Casali P.J. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. № 11. P. 1959–1968.

Anti-Angiogenic Drugs in Arsenal of Anticancer Agents

A.M. Garin, I.S. Bazin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

Molecular targets, dose regimens, and efficacy of innovative targeted drugs used to inhibit pathological angiogenesis inside tumor foci are elucidated. It is noted that antitumor anti-angiogenic drugs are available today for oncologist to treat cancer of different localizations.

Key words: pathological angiogenesis, antitumor anti-angiogenic drugs, bevacizumab, sunitinib

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии¹.



3 МЕСЯЦА

медiana ВБП* по сравнению с 4,7 мес на сорафенибе².

Благодаря превосходству в эффективности
ИНЛИТА® – НОВЫЙ СТАНДАРТ
2-й линии терапии распространенного ПКР²⁻⁴.

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS²:
 - 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; OR=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001)
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе):
 - 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокинов (OR=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001)
 - 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитиниба (OR=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)
- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния:
 - 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (OR = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P=0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы:
 - Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астения и запор
 - Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3-4 степень) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП-002115

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (32,00/56,00 мг), краскармеллоза натрия, магния стеарат, пленочная оболочка – опарай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению:

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии)

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующее лечение;
- Недавно перенесенный или имеющийся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;

• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались)

С осторожностью:

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы:

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекции дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекции дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие:

Наиболее частыми (≥20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись: диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Передозировка:

Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®.

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г.). 2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-1939. 3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii165-vii171. 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1. 2013. NCCN.org

WBUINLAD14013

Pfizer Oncology

ООО «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00

 **Инлита®**
АКСИТИНИБ 1 мг и 5 мг в таблетках



Клинические возможности ведения больных иммунной тромбоцитопенией при различных режимах дозирования агониста рецептора тромбопоэтина элтромбопага

О.Д. Сердюк, Е.В. Макаова, Д.А. Яскульский,
И.В. Кравцова, Л.В. Кучерявых

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Сердюк, 7-18@mail.ru

Представлен опыт прерывистой терапии агонистом рецептора тромбопоэтина элтромбопагом при иммунной тромбоцитопении. Интермиттирующее применение элтромбопага приводило к устойчивому и предсказуемому повышению уровня тромбоцитов. Отмечалась хорошая переносимость такого режима лечения.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, интермиттирующая терапия, агонисты рецептора тромбопоэтина, элтромбопаг

Введение

Появление в клинической практике агонистов рецептора тромбопоэтина (элтромбопага, ромиплостима) существенно изменило подходы к лечению иммунной тромбоцитопении (ИТП). В ряде клинических исследований показана высокая эффективность агонистов рецептора тромбопоэтина при непрерывном длительном приеме различной продолжительности [1–4].

Вместе с тем очевидно, что в ряде случаев непрерывный прием препарата либо не нужен, либо по каким-то причинам невозможен. В исследовании REPEAT была изучена эффективность и безопасность интермиттирующего применения элтромбопага у взрослых пациентов с хронической ИТП в режиме шестинедельной терапии с четырехнедельными интервалами [5, 6]. Интермиттирующее применение элтромбопага приводило

к устойчивому и предсказуемому повышению уровня тромбоцитов до $> 50 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с хронической ИТП во время каждого из трех запланированных циклов терапии. Кроме того, отмечена хорошая переносимость интермиттирующей терапии.

Основываясь на полученных в данном исследовании результатах, мы проводили прерывистую терапию элтромбопагом нескольким пациентам в нашей клинике.

Клинический случай 1

Пациентка Л., 1965 г.р. Диагноз: ИТП, резистентное течение. Осложнения: менометроррагия. Сопутствующие заболевания: полип эндометрия, структурные изменения эндометрия, гипертоническая болезнь второй степени (риск 3), ожирение III стадии, желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз.

Пациентка больна с 2012 г., когда ее стали беспокоить маточные кровотечения, кровоизлияния под кожу, возникающие без видимых причин. Симптомы усиливались после острых респираторных вирусных инфекций, переутомления, инсоляции. При первичном обследовании (01.10.2012) были следующие результаты общего анализа крови: эритроциты $4,51 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $4,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $9 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 95 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 7 мм/ч.

Было начато лечение преднизолоном (две недели 1 мг/кг, затем по 140 мг/сут из расчета 2 мг/кг), проводилась симптоматическая терапия. Наблюдался временный подъем уровня тромбоцитов до $> 42 \times 10^9/\text{л}$ (11.10.2012), затем (22.10.2012) вновь его снижение до $27 \times 10^9/\text{л}$. Клинические проявления ИТП купировались: уменьшились слабость и геморрагические симптомы, прекратилось маточное кровотечение (24.10.2012).

Однако на фоне проводимой гормонотерапии 04.11.2012 вновь отмечено падение уровня тромбоцитов до $7,8 \times 10^9/\text{л}$, появились новые кожные геморрагии. Была проведена терапия циклофосфамидом: пять введений по 600 мг без эффекта.

Общий анализ крови от 01.02.2013: эритроциты $4,12 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $4,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 116 г/л, СОЭ



8 мм/ч, эозинофилы 3, палочко-ядерные нейтрофилы 7, сегментоядерные нейтрофилы 41, лимфоциты 40, моноциты 9.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии пациентке был назначен элтромбопаг (Револейд) в дозе 50 мг/сут. Через шесть дней (07.02.2013) приема элтромбопага содержание тромбоцитов составило $27 \times 10^9/\text{л}$, через 17 дней (19.02.2013) – $54 \times 10^9/\text{л}$, через один месяц (02.03.2013) – $240 \times 10^9/\text{л}$. Доза элтромбопага снижена до 25 мг/сут. Далее уровень тромбоцитов оставался достаточно стабильным – $50\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка продолжала прием препарата в дозе 25 мг/сут до февраля 2014 г. 19.02.2014 у больной развилась метроррагия. Уровень тромбоцитов составил $32 \times 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина снизилось до 102 г/л. Доза элтромбопага была увеличена до 50 мг/сут. Через неделю приема препарата уровень тромбоцитов нормализовался, метроррагия была купирована на девятый день терапии.

С февраля 2014 г. по настоящее время пациентке проводится терапия элтромбопагом в дозе 50 мг/сут в виде шестинедельных курсов с четырехнедельными перерывами. Данный интермиттирующий режим в течение прошедших десяти месяцев позволил полностью контролировать геморрагический синдром, при этом эффект препарата сохранялся, необходимости в непрерывном приеме препарата и назначении дополнительных лекарственных средств не возникало. В данном случае прерывистый режим терапии элтромбопагом в дозе 50 мг/сут продемонстрировал большую эффективность по сравнению с непрерывным его приемом в дозе 25 мг/сут.

Клинический случай 2

Пациентка Е., 1945 г.р. Диагноз: иммунная тромбоцитопения, рефрактерная форма. Состояние после спленэктомии (2008). Рецидивирующее течение. Геморрагический синдром. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (II функциональный класс),

гипертоническая болезнь третьей степени (риск 4), сахарный диабет 2 типа, легкое течение.

Пациентка больна с 2005 г., когда впервые появились кожные геморрагии, носовые и десневые кровотечения. По данным миелограммы (31.08.2005), костный мозг умеренно клеточный. Нейтрофильный и эритроидный ростки сохранены. В мегакариоцитогамме преобладают патологические формы. Отшнуровки тромбоцитов не наблюдаются.

Пациентке проводилась терапия преднизолоном, циклофосфамидом. В 2008 г. была выполнена спленэктомия. Отмечался непродолжительный эффект, затем без видимых причин начали возникать рецидивы ИТП в основном в виде кожных геморрагий.

С осени 2013 г. вновь стали беспокоить обильные носовые и десневые кровотечения, усилились кожные проявления. Была начата терапия преднизолоном в дозе 4 мг/кг/сут. В течение трех недель гормонотерапии эффекта не наблюдалось. Уровень тромбоцитов 11.10.2013 составлял $5 \times 10^9/\text{л}$ и оставался таким же при повторном анализе крови 17.10.2013. Пациентке с 17.10.2013 был назначен элтромбопаг в дозе 50 мг/сут. Через пять дней приема препарата (22.10.2013) уровень тромбоцитов увеличился до $13 \times 10^9/\text{л}$. Через 20 дней терапии (06.11.2013) уровень тромбоцитов достиг $446 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем прием элтромбопага был прекращен.

Через две недели после отмены препарата уровень тромбоцитов снизился до $75 \times 10^9/\text{л}$, еще через две недели – до $45 \times 10^9/\text{л}$, а через полтора месяца после окончания терапии он составил $13 \times 10^9/\text{л}$. Далее содержание тромбоцитов оставалось низким (от 6 до $20 \times 10^9/\text{л}$), однако клинических проявлений ИТП не наблюдалось вплоть до февраля 2014 г. (три месяца после отмены препарата).

В феврале 2014 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции появились выраженные кожные геморрагии. Уровень тромбоцитов составил $6 \times 10^9/\text{л}$.

Пациентке вновь был назначен элтромбопаг в дозе 25 мг/сут. Через две недели приема препарата уровень тромбоцитов вырос до $22 \times 10^9/\text{л}$, а через четыре недели – до $45 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром был полностью купирован, но доза элтромбопага вследствие неполного «лабораторного» ответа была увеличена до 50 мг/сут. Через две недели приема препарата в данной дозировке уровень тромбоцитов достиг $115 \times 10^9/\text{л}$.

С февраля 2014 г. по настоящее время (ноябрь 2014 г.) пациентка принимает элтромбопаг интермиттирующими курсами (шесть недель терапии – четыре недели перерыва). В течение данного периода времени из-за отсутствия препарата наблюдался незапланированный перерыв в лечении продолжительностью восемь недель. Клинического ухудшения в течение этого времени не отмечалось, уровень тромбоцитов варьировал в пределах $90\text{--}115 \times 10^9/\text{л}$, к восьмой неделе перерыва в терапии содержание тромбоцитов уменьшилось до $50 \times 10^9/\text{л}$. Клинических проявлений ИТП не наблюдалось как во время активного лечения, так и во время перерывов в терапии (в том числе и в течение восьминедельного перерыва). Эффект сохраняется на протяжении девяти месяцев.

Клинический случай 3

Пациент Л., 1972 г.р. Диагноз: иммунная тромбоцитопения, рефрактерная форма. Состояние после спленэктомии (07.03.2007). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь второй степени (риск 3).

Болен с 2006 г., когда впервые появились кожные геморрагии и обильные носовые кровотечения. В течение двух месяцев проводилась терапия повторными курсами преднизолона в дозе до 120 мг/сут. Отмечался незначительный временный эффект в виде уменьшения геморрагического синдрома, повышения уровня тромбоцитов до $40 \times 10^9/\text{л}$. При отмене преднизолона в течение полутора-двух недель наблюдался

РЕМАТОЛОГИЯ



рецидив заболевания. 07.03.2007 пациенту выполнена спленэктомия, однако эффект оказался непродолжительным.

В 2010 г. после острой респираторной вирусной инфекции развился рецидив заболевания, проявившийся обильным носовым кровотечением. Проводилась курсовая терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг, отмечалось временное клиническое улучшение. С этого времени периодически возникали рецидивы, что требовало повторного назначения преднизолона.

Содержание тромбоцитов при анализе крови от 18.01.2013 составило всего $4 \times 10^9/\text{л}$. С 20.01.2013 в связи с неэффективностью проведенного ранее лечения пациенту был назначен элтромбопаг в дозе 50 мг/сут. Через одну неделю терапии (27.01.2013) уровень тромбоцитов увеличился до $21 \times 10^9/\text{л}$. На 19-й день терапии элтромбопагом (08.02.2013) уровень тромбоцитов составил $115 \times 10^9/\text{л}$. Клинические проявления ИТП были полностью купированы.

К настоящему времени продолжительность терапии элтромбопагом составляет 22 месяца. Пациент принимает препарат в дозе 50 мг/сут шестинедельными курсами. Перерывы в терапии составляют от двух с половиной до четырех месяцев, в течение которых отмечается полный клинический эффект, проявлений геморрагического синдрома нет. Уровень тромбоцитов варьирует от $50 \times 10^9/\text{л}$ (к концу перерыва) до $120 \times 10^9/\text{л}$ во время приема элтромбопага.

Заключение

Анализ нашего клинического опыта по применению элтромбопага в лечении ИТП позволяет сделать следующие выводы.

1. Препарат эффективен при применении как у пациентов после спленэктомии, так и у больных, которым спленэктомия не выполнялась.
2. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально для каждого пациента, исходя в большей степени из кли-

нической картины заболевания, чем из уровня тромбоцитов.

3. При достижении клинической ремиссии ИТП (отсутствии проявлений геморрагического синдрома) допустимо делать перерыв в лечении, несмотря на неполный «лабораторный» ответ со стороны уровня тромбоцитов.
4. Клинический ответ по геморрагическому синдрому в большинстве случаев значительно опережает «лабораторный» ответ, поэтому в оценке эффективности препарата следует опираться в первую очередь на уменьшение явлений геморрагического синдрома, а не на изменение уровня тромбоцитов.
5. В ходе терапии элтромбопагом необходимо осуществлять регулярный мониторинг уровня тромбоцитов, так как «лабораторный» ответ может наступить быстрее, чем ожидалось, вплоть до резкого повышения уровня тромбоцитов выше верхней границы нормы. ☺

Литература

1. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9664. P. 641–648.
2. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9763. P. 393–402.
3. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune throm-
4. Keating G.M. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia // Drugs. 2012. Vol. 72. № 3. P. 415–435.
5. Bussel J.B., Psaila B., Saleh M.N. et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Blood (Annual Meeting Abstracts). 2008. Vol. 112. № 11. Abstract 3431.
6. Psaila B., Bussel J., Vasey S. et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Haematologica. 2008. Vol. 93. Suppl. 1. P. 120. Abstract 0294.

Different Regimens of Thrombopoietin Receptor Agonist Eltrombopag for Clinical Management of Immune Thrombocytopenia

O.D. Serdyuk, Ye.V. Makaova, D.A. Yaskulsky, I.V. Kravtsova, L.V. Kucheryavykh

Clinical Oncology Dispensary No 1, Krasnodar

Contact person: Olga Dmitriyevna Serdyuk, 7-18@mail.ru

The article presents the results of intermittent treatment with thrombopoietin receptor agonist eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. Intermittent regimen was well tolerated and associated with sustained predictable increase of platelet counts.

Key words: immune thrombocytopenia, intermittent therapy, thrombopoietin receptor agonist, eltrombopag

ФЕВРАЛЬ 2015

24 ФЕВРАЛЯ

ЮБИЛЕЙНЫЕ ЧТЕНИЯ,

ПОСВЯЩЕННЫЕ:

- 90-летию со дня основания общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»
- 90-летию ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- 60-летию журнала «Проблемы эндокринологии»
- 25-летию со дня открытия Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

25-27 ФЕВРАЛЯ



VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.

28 ФЕВРАЛЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
- Медуллярный рак щитовидной железы.
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз.
- Инциденталомы надпочечников.
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма).
- Аденокарцинома.
- Инсулинома.
- Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли).
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Ленинский пр-т, 32А
здание Российской
академии наук.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЙ:

WWW.RUSENDO.COM



Болезнь Гоше: клиническая картина, диагностика, лечение

И.Л. Давыдкин, Р.К. Хайретдинов, С.П. Кривова, О.Е. Данилова

Адрес для переписки: Раис Кэтдусович Хайретдинов, doctorraais@mail.ru

Болезнь Гоше представляет собой нарушение накопления липидов, развивающееся в результате генетического дефекта специфической лизосомальной гидролазы (глюкоцереброзидазы). Для болезни Гоше характерна фенотипическая гетерогенность, тяжесть заболевания крайне варьирует. Традиционно выделяют три клинических типа болезни Гоше, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. В статье представлены современные данные о патогенезе, клинических особенностях, принципах диагностики и лечения болезни Гоше.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Гоше, дефицит глюкоцереброзидазы

В повседневной работе практикующие врачи не всегда имеют дело с распространенными, хорошо известными, социально значимыми заболеваниями. Иногда клинические симптомы выходят за рамки привычного диагностического процесса.

В России о редких заболеваниях и «лекарствах-сиротах» впервые заговорили после введения программы дополнительного лекарственного обеспечения, которая позволила составить реестры больных, определить лекарственную потребность, запланировать необходимые ресурсы. По данным экспертов, частота заболеваний, относящихся к редким, в разных странах колеблется от одного случая на 1,5 тысячи человек до одного случая на 2,5 тысячи человек. Согласно статистике, в России 1,5 млн пациентов имеют эксклюзивные заболевания, причем 80% из них обусловлены генетической природой.

К редким заболеваниям относится обширный класс наследственных

ферментопатий, или лизосомных болезней накопления. Он насчитывает около 40 нозологических единиц и характеризуется генетической гетерогенностью и выраженным клиническим полиморфизмом. Практически все лизосомные болезни накопления имеют прогрессирующее течение и без соответствующего лечения приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Лишь немногие формы лизосомных болезней накопления характеризуются близкой к норме продолжительностью жизни.

Наиболее типичными клиническими симптомами лизосомных болезней накопления являются поражение центральной нервной системы, костные нарушения, гепатоспленомегалия, гематологические изменения. Клинические симптомы обусловлены преимущественным накоплением патологического материала в том или ином органе. Нарушение ферментных систем приводит к накоплению соответствующих специфических метаболитов в макрофагальных эле-

ментах с последующей инфильтрацией органов и тканей [1–3].

К лизосомным болезням накопления относится и болезнь Гоше – генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента бета-D-глюкозидазы. Эта болезнь впервые была описана в 1882 г. французским врачом Филиппом Гоше (Philippe Gaucher). Он описал женщину с анемией, с детства имевшую массивную спленомегалию и страдавшую от тяжелых кровотечений и различных инфекционных осложнений. При аутопсии в ее селезенке были выявлены необычные крупные клетки [4]. И только спустя 80 лет, в 1965 г., Роско Брейди (Roscoe Brady) обнаружил ключевой метаболический дефект, лежавший в основе развития болезни Гоше, – дефицит бета-глюкоцереброзидазы [5, 6].

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген бета-глюкоцереброзидазы локализуется в регионе q21 на первой хромосоме. Описано около 300 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента (снижению его стабильности или активности) и связанных с широким полиморфизмом клинических симптомов заболевания. Наиболее распространенные мутации – N370S, 84GG, L444P, IVS2+1, L444P, D409N, R463C и IVS2+1 [4, 7–10].

Вследствие врожденной недостаточности этого фермента в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени, селезенке и костном мозге, накапливаются неуглизируемые липиды.

В силу недостаточной осведомленности врачей диагностика и лечение болезни Гоше затруднительны



и сегодня. Как правило, у пациента, не получающего адекватной терапии, полиорганное поражение усложняет клиническую картину заболевания. Такого пациента можно на протяжении многих лет лечить от различных патологий, под маской которых скрывается истинная болезнь [1, 11, 12].

В зависимости от клинической картины выделяют три типа болезни Гоше:

- ✓ тип 1 – ненейропатический (наиболее распространенный);
- ✓ тип 2 – инфантильный, или острый нейропатический;
- ✓ тип 3 – подострый нейропатический.

Типы 2 и 3 являются нейропатическими, поскольку в патологический процесс вовлекается нервная система.

Тип 1

Болезнь Гоше типа 1 имеет хроническое течение. Возраст манифестации заболевания варьирует от года до 60 лет. Основные клинические симптомы:

- ✓ гепатоспленомегалия;
- ✓ геморрагический синдром;
- ✓ костные боли (костные кризы);
- ✓ нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом;
- ✓ патологические переломы;
- ✓ задержка физического и полового развития;
- ✓ астенический синдром.

Клиническая картина разнообразна и проявляется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета. Характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов. Спленомегалия – постоянный и наиболее ранний признак болезни Гоше. При пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Гепатомегалия выражена в меньшей степени, чем спленомегалия, и обычно развивается в более поздние сроки или становится выраженной после спленэктомии. При прогрессировании болезни Гоше может развиться портальная гипертензия.

У большинства пациентов наблюдаются хронические боли в костях. При прогрессировании болезни могут наблюдаться патологические переломы, деформация головок бедренных костей, укорочение нижних конечностей и нарушение походки. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией и болезненностью в области суставов, резким снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом, полной утратой дееспособности. На пике криза отмечаются высокий лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. Продолжительность кризов – 12–36 часов в течение 5–15 дней. У большинства больных костные кризы развиваются спонтанно. В 15–40% случаев они могут наблюдаться, в частности, после перенесенной вирусной инфекции. Кризы могут быть обусловлены инфарктами в трубчатых костях (часто в дистальных отделах бедренных, проксимальных отделах большеберцовых и плечевых костей), а могут развиваться без клинически выраженного остеонекроза. Клиническая картина костного криза при болезни Гоше аналогична картине остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующим компрессионным переломом и образованием углового горба [2, 11, 13–15].

Тип 2

Основные симптомы заболевания при болезни Гоше типа 2 возникают в первые шесть месяцев жизни пациентов. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной для этого типа ретракцией шеи, сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти пациента от апноэ, аспирационной пневмонии

или дисфункции дыхательного центра головного мозга.

Тонико-клонические судорожные приступы, как правило, возникают на поздних стадиях болезни и резистентны к назначаемой противосудорожной терапии. Течение заболевания быстро прогрессирующее с летальным исходом на первом-втором году жизни пациента [1, 2, 11, 14, 16].

Тип 3

Особенность клинических проявлений болезни Гоше при этом типе состоит в том, что наряду с поражением паренхиматозных органов (спленомегалия, гепатомегалия) наблюдаются неврологические проявления. Они обычно возникают в возрасте от шести до 15 лет и позже. Характерный симптом – парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, который длительное время может быть единственным неврологическим проявлением. Не исключены миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги. Постепенно прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Интеллектуальные нарушения варьируют от незначительных изменений до тяжелой деменции. Возможны мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает при тяжелых поражениях легких и печени. Продолжительность жизни пациентов при болезни Гоше типа 3 составляет 12–17 лет. Однако описаны случаи выживания до 30–40 лет [8, 11, 15, 17].

Диагностика

При подозрении на болезнь Гоше диагностика включает несколько этапов:

- ✓ обнаружение характерных клинических признаков заболевания;
- ✓ измерение активности бета-D-глюкозидазы в лейкоцитах;
- ✓ проведение молекулярно-генетического анализа.



Помимо специфической диагностики применяются рутинные лабораторно-инструментальные методы, позволяющие выявлять определенные изменения.

У большинства больных гиперспленизм проявляется тромбоцитопенией, лейкопенией и анемией.

При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии печени и селезенки определяются очаги как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала. Эти очаги являются зонами ишемии и фиброза из-за повышенной инфильтрации клетками Гоше.

У больных с нейропатическими типами болезни Гоше изменения, выявляемые при электроэнцефалографии, неспецифичны.

Рентгенограмма позволяет увидеть истончение надкостницы, эндостальную зубчатость и пониженную трабекулярность костной ткани. Дистальные метафизы бедра вздуваются в виде булавы или колбы, которые упоминаются в литературе как колбочки Эрленмейера. У детей отмечается продольное расслоение коркового вещества и линейные костные периостальные отложения на поверхности диафизов трубчатых костей. Тяжесть поражения трубчатых костей различна – от классических деформаций метафизов до тяжелых патологических переломов, очагов литической деструкции и асептических некрозов головок бедренных костей.

Наиболее чувствительными методами выявления сниженной минеральной плотности костной ткани являются денситометрия и магнитно-резонансная томография. Денситометрия при болезни Гоше актуальна как для ранней диагностики системной остеопении, так и для мониторинга эффективности лечения. Гистологическая картина структур нервной системы при болезни Гоше характеризуется дегенеративными изменениями в тельцах Ниссля, потерей паренхимы в глубоких слоях коры, таламусе, базальных ядрах и мозжечке. При световой микроскопии обнаруживается небольшое количество клеток Гоше вокруг кровеносных сосудов. Ганглициты отечны и де-

формированы. В отличие от других болезней накопления отсутствуют внутриклеточные отложения липидов. В нейронах не определяется отложение глюкоцереброзида.

Молекулярно-генетический анализ – точный метод диагностики болезни, а также гетерозиготных носителей мутаций в гене бета-D-глюкозидазы. Выявление гетерозигот наиболее актуально при пренатальной диагностике и медико-генетическом консультировании. При проведении дифференциальной диагностики болезни Гоше типа 1 в зависимости от вида манифестации необходимо помнить о разнообразных экзогенных и наследственных заболеваниях, сопровождающихся гепато- и спленомегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусный гепатит, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилии, сфинголипидозы). При подозрении на типы 2 и 3 болезни Гоше необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов с гепатоспленомегалией (болезнь Ниманна – Пика (Niemann – Pick), типы А и С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную окуломоторную апраксию [1, 2, 4, 5, 15, 16].

Патогенетическая терапия

Длительное время при лечении болезни Гоше использовалась только симптоматическая и паллиативная терапия (спленэктомия). В 1991 г. N.W. Barton и соавт. впервые применили альглюцеразу (цередазу) – глюкоцереброзидазу, полученную из плаценты человека. На фоне ее применения отмечался регресс патологических изменений. Функции пораженных органов восстанавливались [18]. Это стало прорывом в лечении болезни Гоше. В 1994 г. после проведения клинических исследований к применению была разрешена рекомбинантная глюкоцереброзидаза – имиглюцераза (Церезим®) [6]. В клинических исследованиях доказано, что эффективность Церезима идентична таковой цередазы [19]. Ферментозаместительная терапия – единственный эффективный патогенетический метод лечения

болезни Гоше, который купирует основные клинические проявления заболевания, улучшает качество жизни больных и не оказывает выраженных побочных эффектов. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза показана для длительной заместительной ферментотерапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше без поражения нервной системы (тип 1) или с хроническим поражением нервной системы (тип 3), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления заболевания [13, 16, 17].

На сегодняшний день в мире свыше 5,5 тысячи пациентов с болезнью Гоше получают специфическую энзимотерапию. Заместительная ферментная терапия – процедура дорогостоящая. В развитых странах мира такое лечение поддерживается специальными государственными программами, и пациенты получают его бесплатно [6]. В России бесплатная заместительная ферментная терапия болезни Гоше стала доступна с 2006 г. [17].

Показаниями к началу заместительной терапии служат детский возраст, цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов. Первоначальная доза имиглюцеразы для взрослых пациентов с болезнью Гоше типа 1 составляет 30 ЕД/кг, вводится внутривенно капельно медленно один раз в 14 дней. В отдельных случаях (поражение костей, тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей, поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза может быть повышена до 60 ЕД/кг на одно введение [16, 17, 20–22]. У детей с болезнью Гоше типа 1, протекающей с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей), имиглюцераза назначается



по 60 ЕД/кг один раз в 14 дней. При типе 3 доза повышается до 120 ЕД/кг и вводится один раз в 14 дней.

Постоянная ферментная заместительная терапия приводит к регрессу патологических изменений пораженных органов и восстановлению их функций. Кроме того, на фоне терапии отмечается значительное улучшение показателей физического развития, снижается количество интеркуррентных заболеваний, характерных для болезни Гоше.

После достижения поставленных целей лечения у взрослых доза имиглюцеразы постепенно снижается до поддерживающей – 15–30 ЕД/кг в месяц [16, 17].

У 6–7% больных развивается непереносимость энзимотерапии, которую в большинстве случаев удается купировать предварительным введением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикостероидов. Имиглюцераза применяется в клинической практике свыше 20 лет. За это время был получен опыт применения Церезима у взрослых пациентов с болезнью Гоше, детей, беременных, а также у пациентов с типом 3 болезни. Опубликованы результаты ферментозаместительной терапии у пациентов, в течение десяти лет получавших альглюцеразу (церезазу) или имиглюцеразу (Церезим®). Продемонстрировано значительное устойчивое улучшение состояния пациентов с болезнью Гоше, которое оценивалось по таким параметрам, как уровень гемоглобина и тромбоцитов, объем печени и селезенки (у неспленэктомизированных больных), наличие костных болей и костных кризов [23].

Кроме применения имиглюцеразы есть еще один способ лечения: уменьшение выработки субстрата (собственно глюкоцереброзида) путем ингибирования фермента глюкоцерамидсинтазы. Таким механизмом действия обладает препарат миглустат (Завеска®), при-

нимаемый перорально. На фоне его приема наблюдаются уменьшенные размеры печени и селезенки, снижение явлений гиперспленизма (повышение гемоглобина и количества тромбоцитов) [24, 25].

В России проводятся клинические исследования перорального препарата субстратредукционной терапии. Новая таблетированная форма препарата позволит существенно повысить качество жизни пациентов с болезнью Гоше независимо от места проживания, поскольку периодического посещения медицинского центра для внутривенных инфузий не потребуются [13].

Сейчас проводятся исследования в области генной инженерии. Предполагается, что генная терапия будет связана с введением нормальных генов глюкоцереброзидазы в клетки больного. Эти клетки впоследствии должны производить достаточное количество собственной глюкоцереброзидазы, что по сути будет означать излечение от болезни Гоше [15].

Симптоматическая терапия

Комплексная терапия проявлений остеопороза направлена на замедление и прекращение потери костной массы, повышение прочности кости, предотвращение переломов костей и включает назначение бисфосфонатов, альфакальцидола, солей кальция, Остеогенона.

Симптоматическое лечение скелетных осложнений при болезни Гоше типа 1 предполагает применение анальгетиков во время костных кризов, антибактериальной терапии. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования [11, 13, 20, 22, 26]. Методы эффективной терапии для типа 2 не описаны.

Оценка эффективности лечения

Контроль течения заболевания у детей на фоне терапии проводится в соответствии с рекомен-

дациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при болезни Гоше типа 1, разработанных Международной объединенной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group – ICGG). При этом контроль анализов крови необходимо проводить один раз в три месяца, размеров паренхиматозных органов (по данным ультразвукового исследования) – один раз в шесть месяцев. Такой контроль следует осуществлять и при изменении дозировки или значительных клинических осложнениях. Контроль состояния костной ткани проводится один раз в год. Особую роль при проведении мониторинга в процессе патогенетического лечения играет определение хитотриозидазы, которая синтезируется макрофагами и является маркерным ферментом лизосомных болезней. Активность хитотриозидазы на фоне ферментозаместительной терапии болезни Гоше определяется один раз в четыре месяца [13, 16, 17].

Прогноз

Прогноз болезни Гоше при типах 1 и 3 зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни пациентов, предотвращая их инвалидизацию. При болезни Гоше типа 2 прогноз крайне неблагоприятен (летальный исход на первом-втором году жизни) [2, 11, 16, 27].

Благодаря успехам медицины эффективное лечение болезни Гоше и других наследственных заболеваний становится реальностью. Применение современных лекарственных средств позволяет уменьшить боль и страдания людей, дает надежду тяжелым пациентам на полноценную жизнь. ☺

Литература

1. Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Хайретдинов Р.К. и др. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 142–155.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Нью-Диамед, 2003. С. 202–205.
3. Aerts J.M., van Weely S., Boot R. et al. Pathogenesis of lysosomal storage disorders as illustrated by Gaucher disease // J. Inherit. Metab. Dis. 1993. Vol. 16. № 2. P. 288–291.



4. *Gaucher P.C.E.* De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie [academic thesis]. Paris, 1882.
5. *Бейер Е.М., Цветкова И.В., Букина Т.М.* Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания // Вопросы медицинской химии. 2000. № 5. С. 451–454.
6. *Drelichman G., Ponce E., Basack N. et al.* Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 151. № 2. P. 197–201.
7. *Amato D., Stachiw T., Clarke J.T., Rivard G.E.* Gaucher disease: variability in phenotype among siblings // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. № 5. P. 659–669.
8. *Beutler E., Gelbart T., Scott C.R.* Hematologically important mutations: Gaucher disease // *Blood Cells. Mol. Dis.* 2005. Vol. 35. № 3. P. 355–364.
9. *Fairley C., Zimran A., Phillips M. et al.* Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008. Vol. 31. № 6. P. 738–744.
10. *De Fost M., Vom Dahl S., Weverling G.J. et al.* Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe // *Blood Cells. Mol. Dis.* 2006. Vol. 36. № 1. P. 53–58.
11. *Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К., Кривова С.П. и др.* Болезнь Гоше: что нужно знать практическому врачу? // Управление качеством медицинской помощи. 2012. № 1. С. 28–33.
12. *Charrow J.* Enzyme replacement therapy for Gaucher disease // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2009. Vol. 9. № 1. P. 121–131.
13. *Лукина Е.А.* Болезнь Гоше // Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / под ред. А.И. Воробьева. М.: Литерра, 2009. С. 563–566.
14. *Futerman A.H., Zimran A.* Gaucher disease. CRC Press, Boca Raton, FL., 2006.
15. *Grabowski G.A.* Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9645. P. 1263–1271.
16. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 773–787.
17. *Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова М.С.* Оценки эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11. № 3. С. 80–84.
18. *Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M. et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. № 21. P. 1464–1470.
19. *Grabowski G.A., Barton N.W., Pastores G. et al.* Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. № 1. P. 33–39.
20. *Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J.* Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1 // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122. № 6. P. 1182–1190.
21. *Brunel-Guitton C., Rivard G.E., Galipeau J. et al.* Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? // *Mol. Genet. Metab.* 2009. Vol. 96. № 2. P. 73–76.
22. *Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P. et al.* Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 144. № 1. P. 112–120.
23. *Weinreb N.J., Goldblatt J., Villalobos J. et al.* Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013. Vol. 36. № 3. P. 543–553.
24. *Cox T.M., Aerts J.M., Andria G. et al.* The role of the iminosugar N-butyldeoxyojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 513–526.
25. *Ficicioglu C.* Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1 // *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2008. Vol. 4. № 2. P. 425–431.
26. *Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P. et al.* Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease // *Genet. Med.* 2005. Vol. 7. № 2. P. 105–110.
27. *Jmoudiak M., Futerman A.H.* Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 129. № 2. P. 178–188.

Gaucher Disease: Clinical Picture, Diagnostics, Treatment

I.L. Davydkin, R.K. Khayretdinov, S.P. Krivova, O.Ye. Danilova

Samara State Medical University

Contact person: Rais Ketusovich Khayretdinov, doctorrais@mail.ru

Gaucher disease is one of the lipid storage diseases that develops as a result of mutation in gene encoding a specific lysosomal hydrolase (glucocerebrosidase). Gaucher disease is characterized by phenotypic heterogeneity, and disease severity is varied. Traditionally, there are three clinical types of Gaucher disease, inherited in an autosomal recessive manner. Up-to-date data about pathogenesis, clinical traits, principles for diagnostics and treatment of Gaucher disease are presented.

Key words: lysosomal storage diseases, Gaucher disease, glucocerebrosidase deficiency

DISCOVERYMED

IX междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумами по онкоурологии
и онкогинекологии»



26 ноября 2014 г. с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

МАСТЕР КЛАССЫ

«Клинические подходы к лечению
заболеваний шейки матки» и
«Что скрывают ошибки в диагностике
и лечении ИППП? Особое мнение
венеролога и юриста: как лечить без
последствий»



Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»,
Издательский Дом «Терра Медика»
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru
<http://www.discoverymed.ru>

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 17 октября 2014 г.

Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте uzguy@uzguy.ru вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).

Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. Публикация тезисов осуществляется бесплатно.





Эволюция иммунотерапии рака почки

Е.И. Борисова, Н.Н. Семенов, К.С. Лодыгина, С.Л. Гуторов

Адрес для переписки: Сергей Львович Гуторов, slgutorov@gmail.com

Демаскировка клеток при раке почки для реализации противоопухолевого иммунитета и восстановление механизма их программной гибели имеют высокий лечебный потенциал. Это новый и перспективный этап развития иммунотерапии, о чем свидетельствуют предварительные результаты эффективности применения анти-PD-1-антител. При метастатическом раке почки более интересной представляется их комбинация с ингибиторами тирозинкиназ и mTOR.

Ключевые слова: метастатический рак почки, анти-PD-1-антитела, ингибиторы тирозинкиназ, mTOR

В случае рака почки имеет место резистентность к традиционным цитостатикам. В то же время спонтанные регрессии (до 5%), отмечавшиеся при метастатическом раке почки, способствовали развитию идеи индукции лечебного эффекта за счет воздействия на иммунитет. Правда, идентифицировать больных по клиническим, иммунологическим и патоморфологическим признакам не удалось.

Первый и достаточно длительный этап (с 1980 по 2007 г.) охарактеризовался применением множества иммуномодуляторов, цитокинов, интерферонов и вакцин. Из них в клиническую практику вошли только интерферон-альфа (ИФН-альфа) и интерлейкин 2 (ИЛ-2). Оба препарата продемонстрировали ограниченную эффективность в общей популяции. Так, при диссеминированном раке почки

объективный эффект самостоятельного применения ИФН-альфа и ИЛ-2 не превышал 15%. Медианы длительности эффекта и общей выживаемости достигали шести и 15 месяцев соответственно.

Из-за отсутствия мишеней для проводимой терапии были определены группы прогноза, основанные на клинических характеристиках, разработанных в MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга). Действительно, в группе больных с благоприятным прогнозом частота объективного эффекта достигала 20%, медиана продолжительности жизни – 20 месяцев [1]. Результаты дальнейших исследований канцерогенеза светлоклеточного рака почки позволили установить роль гена VHL и его влияние на транскрипционный фактор, индуцируемый гипокси-

ей (hypoxia inducible factor, HIF-1a и HIF-2a). Повышение уровня последнего в клетке стимулирует синтез факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), тромбоцитарного и инсулиноподобного факторов роста, тирозинкиназных рецепторов к факторам роста, влияющим на развитие неоангиогенеза, апоптоза и пролиферативную активность клеток опухоли. Эти факторы роста, в том числе сигнальный белок mTOR, и стали потенциальными мишенями лекарственного воздействия.

Второй этап лекарственной терапии метастатического рака почки (с 2007 г.) ознаменовался разработкой и внедрением антиангиогенных препаратов. К ним относятся моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб и др.). Интересно, что основные эффекты интерферона также связаны с антиангиогенной активностью.

Подавление ангиогенеза с помощью ингибиторов тирозинкиназ позволило значительно улучшить результаты лечения. Эффективность таргетных препаратов в первой линии составила 26–48%, выживаемость без прогрессирования – около 14,5 месяца. Общая выживаемость превысила два года [2]. Тем не менее предикторы их рационального применения до сих пор не установлены.

В последнее время накоплены новые данные о механизмах про-



тивоопухолевого иммунитета. Перспективными представляются методики иммунотерапии, направленные на демаскировку опухолевых клеток для реализации противоопухолевого иммунитета. Наибольший интерес вызывает белок программируемой смерти PD-1 – член семейства рецепторов CD28, включающих также CTLA-4, ICOS и BTLA, экспрессируемые активированными В-, Т-лимфоцитами и миелоидными клетками [3]. PD-1 (CD279) является трансмембранным белком I типа, относится к суперсемейству иммуноглобулинов. К нему существуют два лиганда: PD-L1 и PD-L2 [4, 5].

Например, при нормальной беременности комплекс PD-1/PD-L1 формируется для защиты плода от иммунного воздействия. В случае опухолей лиганды PD-L1 экспрессируются на опухолевых клетках, а PD-1 – на Т-лимфоцитах.

Установлено, что сигналы, проводимые через комплекс PD-1/PD-L1, уменьшают пролиферацию CD8+ Т-клеток в лимфатических узлах. Помимо этого степень накопления антигенспецифических Т-клеток в лимфатических узлах контролируется за счет индукции в них апоптоза [6], подавления продукции ИЛ-2 и пролиферации Т-клеток. Сигнал от рецептора PD-1 ослабляет увеличение фосфорилирования, необходимого для активации факторов транскрипции ядерного фактора каппа В (nuclear factor каппа В, NF-κB) и AP-1, и продукции ИЛ-2. В целом как PD-1, так и комплекс PD-1/PD-L1 замедляют или блокируют иммунный ответ, в том числе противоопухолевый.

Высокие уровни экспрессии PD-L1 отмечались в 24–37% случаев светлоклеточного рака почки, что ассоциировалось с более агрессивным течением болезни и неблагоприятным прогнозом. В частности, гиперэкспрессия PD-L1 предопределяла более низкую выживаемость после нефрэктомии в сравнении с ее отсутствием. Пятилетняя выживаемость составила 42 против 83%, а десятилетняя – 37 против 77% [7].

Столь выраженная связь выживаемости с гиперэкспрессией PD-L1, ограждающей опухоль от иммунного ответа, определила новые цели лекарственного воздействия. Привлекательной была идея замещения PD-L1 за счет конкурентного связывания препарата с PD-1. Его ингибирование должно было способствовать реализации иммунного противоопухолевого эффекта. Появление новых препаратов и новых мишеней для них позволяет говорить о начале третьего этапа лекарственной терапии метастатического рака почки. На основании накопленных данных было создано полностью гуманизованное моноклональное антитело – блокатор рецептора PD-1 ниволумаб (nivolumab, BMS-936558) с высокой аффинностью к PD-1. Отсутствие существенной перекрестной реактивности с CD28, CTLA-4 или ICOS человека позволяло существенно активировать противоопухолевый ответ. Было показано, что применение анти-PD-1-антител в смешанной культуре модулирует иммунные реакции, в частности приводит к увеличению пролиферации Т-клеток, секреции ИЛ-2 и продукции ИФН-гамма.

Первые результаты клинического применения ниволумаба оказались впечатляющими. По данным исследования первой фазы, у 34 ранее предлеченных больных метастатическим раком почки ниволумаб при самостоятельном применении индуцировал объективный эффект у 29% и стабилизацию болезни на срок ≥ 24 недель у 27%. Частота побочных эффектов 3–4-й степени составила 12%, включая гипофосфатемия (6%), повышение аланинаминотрансферазы (3%) и кашель (3%) [8].

Поиску рационального варианта дозирования ниволумаба при метастатическом раке почки было посвящено исследование CheckMate-010, в ходе которого изучали три режима введения ниволумаба – в дозе 0,3, 2 и 10 мг/кг внутривенно каждые три недели. Больные имели неблагоприятный прогноз: из 168 включенных 70%

ранее получили две линии лечения и более, в том числе ингибиторы тирозинкиназы (98%), ингибиторы mTOR (38%) и иммунотерапию (24%). 25% имели плохой прогноз по критериям MSKCC.

Не установлено достоверного влияния дозы на эффективность лечения. Частота эффекта составила 20, 22 и 20% соответственно, выживаемость без прогрессирования – 2,7, 4,0 и 4,2 месяца, разница была статистически недостоверна. Одногодичная выживаемость составила 63, 72 и 70% соответственно. Эффект сохранялся длительно, по предварительным данным свыше 16 месяцев. Были достигнуты очень высокие для данной категории больных значения медиан общей выживаемости: 18,2, 25,5 и 24,7 месяца соответственно в зависимости от режима дозирования.

Основными побочными эффектами ниволумаба были слабость, сыпь, диарея, зуд. Выраженные побочные эффекты (3-й и 4-й степени) имели место у 15% больных. Из опасных осложнений следует отметить интерстициальную пневмонию, механизм возникновения которой до конца не изучен. Хотя у нескольких пациентов это осложнение было жизнеугрожающим, при своевременном назначении глюкокортикостероидов симптомы данного заболевания регрессируют. Частота развития и выраженность побочных эффектов лечения не коррелировали с дозой препарата [9]. На основании предварительных данных рациональной представляется доза ниволумаба 2 мг/кг внутривенно один раз в три недели.

К новому поколению препаратов иммунотерапии можно отнести и ипилиумаб, продемонстрировавший эффективность при меланоме. Ипилиумаб (BMS-734016, MDX010, MDX-CTLA4) – полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G1κ, специфически связывающийся с CTLA-4 (CD152), который экспрессируется рядом активированных Т-клеток. CTLA-4 – негативный регулятор Т-клеточной активации. Ипилиумаб связывается с CTLA-4 и препятствует его



взаимодействию с лигандами на антигенсодержащих клетках. Предполагаемый механизм действия ипилимумаба – потенцирование Т-клеток и медиация противоопухолевого иммунного ответа.

Обнадеживающие результаты были получены в исследовании II фазы монотерапии ипилимумабом при метастатическом раке почки, в том числе у больных, имевших прогрессирование на фоне лечения ИЛ-2 [10]. Основные побочные эффекты были связаны с иммунозависимой токсичностью, обусловленной механизмом действия препарата. Выявлена связь между развитием осложнений и значительным улучшением общей выживаемости.

Обнадеживающие результаты ранних фаз инициировали более широкие исследования ниволумаба как при самостоятельном применении, так и в комбинациях с антиангиогенными препаратами

(бевацизумабом, сунитинибом, пазопанибом) и ипилимумабом.

В ходе исследования CheckMate-016 (фаза 1b) изучали безопасность и переносимость двух режимов дозирования ниволумаба – 3 и 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 и 3 мг/кг у больных метастатическим раком почки в различных линиях лечения (77% из них были ранее предлечены) [11]. После проведения четырех курсов индукции, при отсутствии прогрессирования, больные получали поддерживающую терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг. Установлено, что более высокие дозы ипилимумаба ассоциированы с худшей переносимостью режима лечения. Судить об эффективности преждевременно, однако объективный эффект был достигнут у 43 и 48% больных, стабилизация болезни – у 24 и 35%; шестимесячная выживаемость без признаков прогрессирования –

у 65 и 64% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,1 и 9,5 месяца соответственно.

Кроме того, в настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы сравнительной эффективности ниволумаба с ингибитором mTOR – эверолимусом у больных при прогрессировании на фоне антиангиогенной терапии.

Особый интерес представляет оценка предиктивной роли потенциального маркера эффективности PD-L1 [12]. Первые результаты исследований, включавших в основном больных меланомой, показали, что уровень экспрессии PD-L1 может служить предиктором ответа на ниволумаб. Однако необходимы дальнейшие более широкие исследования в этой области.

Инициирован также ряд исследований I и II фазы других препаратов, влияющих на сигнальный

2014

■ 2-3 октября, Екатеринбург II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru

■ 12-14 ноября, Москва IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2015

■ 27-28 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 13-14 марта, Пятигорск XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 2-3 апреля, Пермь XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

■ 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов

■ 14-16 октября, Москва 14th European Congress of Internal Medicine

■ 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

165 лет

со дня рождения
В.П. Образцова

140 лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:
117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: rnmot@rnmot.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru





путь PD-1/PD-L1 (AMP-224, CT-011, MPDL3280A, MK-3475).

Таким образом, демаскировка клеток при раке почки для реализации противоопухолевого иммунитета и восстановление механизма их программной гибели – новый и перспективный этап развития иммунотерапии. Это подтверждают предварительные результаты эффективности применения анти-PD-1-антител. Помимо самостоятельного применения при метастатическом раке почки более интересной представляется их

комбинация с ингибиторами тирозинкиназ и mTOR. Возможно, наиболее перспективно применение анти-PD-1-антител в первой линии терапии.

Выявление факторов, влияющих на чувствительность опухоли к иммунному ответу, и создание на этой основе эффективных препаратов (ниволумаба и ипилимумаба) позволят говорить о реализации специфической иммунотерапии при раке почки. Актуальной проблемой остается определение групп больных, имеющих максимальные

шансы для реализации лечебного эффекта. Этому должна способствовать оценка предиктивной роли концентрации PD-L1 и, возможно, других маркеров.

Вероятно, демаскировка опухоли является универсальным механизмом реализации противоопухолевого иммунитета не только при раке почки. Более 30 исследований в настоящее время проводятся при меланоме, немелкоклеточном раке легкого, раке предстательной железы, колоректальном раке и др. ☺

Литература

1. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 1. P. 289–296.
2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.
3. Bennett F., Luxenberg D., Ling V. et al. Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. № 2. P. 711–718.
4. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. № 7. P. 1027–1034.
5. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // *Nat. Immunol.* 2001. Vol. 2. № 3. P. 261–268.
6. Chemnitz J.M., Parry R.V., Nichols K.E. et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 2. P. 945–954.
7. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 7. P. 3381–3385.
8. McDermott D.F., Drake C.G., Sznol M. et al. Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Abstr. 4505.
9. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of a randomized, dose-ranging phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Abstr. 5009.
10. Yang J.C., Hughes M., Kammula U. et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis // *J. Immunother.* 2007. Vol. 30. № 8. P. 825–830.
11. Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* 2014. Abstr. 4504.
12. Motzer R.J., Bono P., Hudes G.R. et al. A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with antiangiogenic therapy // *J. Clin. Oncol.* 2013. Abstr. TPS4592.

Evolution of Kidney Cancer Immunotherapy

Ye.I. Borisova, N.N. Semyonov, K.S. Lodygina, S.L. Gutorov

Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin

Contact person: Sergey Lvovich Gutorov, slgutorov@gmail.com

Unmasking of kidney cancer cells necessary for development of anti-cancer immunity and restoration of their programmed cell death has a high curative potential. Such approach of the immunotherapy is considered as novel and promising as supported by preliminary results of efficacy study with anti-PD-1 antibodies. In case of metastatic kidney cancer, it is considered more relevant to use a combination of anti-PD-1 antibodies together with inhibitors of tyrosine kinase and mTOR.

Key words: metastatic kidney cancer, anti-PD-1 antibodies, tyrosine kinase inhibitors, mTOR

ОНКОЛОГИЯ



Тромбоцитопения: агонисты рецептора тромбопоэтина

Рассмотрению новых патогенетически обоснованных подходов к терапии первичной иммунной тромбоцитопении с помощью агонистов рецептора тромбопоэтина был посвящен симпозиум компании «ГлаксоСмитКляйн», организованный в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 24 июня 2014 г.). На симпозиуме обсуждались способы лечения тромбоцитопении, возможности терапии элтромбопагом хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у пациентов с недостаточным ответом на предшествующую терапию и применение элтромбопага для увеличения и поддержания уровня тромбоцитов перед началом и на протяжении противовирусной терапии у больных гепатитом С.



И.И. Зотова

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) относится к приобретенным иммуноопосредованным заболеваниям. ИТП характеризуется изолированным снижением количества тромбоцитов периферической крови ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) в отсутствие явных причин развития или поддержания тромбоцитопении. Как отметила сотрудник Российского

Иммунная тромбоцитопения: современные подходы к терапии

научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии Ирина Ивановна ЗОТОВА, уменьшение уровня тромбоцитов при ИТП может быть обусловлено как повышением их деструкции с секвестрацией в селезенке, так и уменьшением образования в костном мозге.

В настоящее время выделяют впервые диагностированную ИТП (1–3 месяца), персистирующую (3–12 месяцев) и хроническую (более 12 месяцев).

К клиническим проявлениям заболевания можно отнести кровоточивость слизистых оболочек и петехии, профузные кровотечения и длительные обильные менструации, а также жизнеугрожающие кровотечения, прежде всего церебральные.

Клинические проявления тромбоцитопении напрямую связаны с количеством тромбоцитов

в крови: риск развития кровотечений возрастает, если уровень тромбоцитов меньше $50 \times 10^9/\text{л}$. Согласно шкале кровотечений Всемирной организации здравоохранения клинически значимыми считаются кровотечения 2-й степени (спонтанные кровотечения, которые самостоятельно прекращаются) и 4-й степени (тяжелые жизнеугрожающие).

По словам докладчика, подход к лечению пациентов с иммунной тромбоцитопенией должен быть индивидуальным, поскольку течение заболевания вариабельно и непредсказуемо. Так, у 10% больных умеренной ИТП могут быть спонтанные ремиссии, у 60–80% пациентов отмечается хронизация процесса, а 8–10% больных являются резистентными к терапии. В обязательном порядке терапию должны получать больные с активным кровотечением



Сателлитный симпозиум компании «ГлаксоСмитКляйн»

или с количеством тромбоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$. При этом надо помнить, что у пациентов с рефрактерной ИТП и уровнем тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ риск смерти увеличивается в четыре раза по сравнению с общей популяцией. В России действует алгоритм ведения больных ИТП, разработанный международными экспертами и адаптированный с учетом сложившейся в стране гематологической практики¹. Лечение предусматривает использование в качестве препаратов первой линии глюкокортикостероидов (ГКС), а также новых лекарственных препаратов, в частности агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостима, элтромбопага).

Большинство традиционных методов лечения, по мнению И.И. Зотовой, имеют ограничения. Например, терапия ГКС, несмотря на высокие показатели первичного ответа, зачастую приводит к развитию нежелательных явлений и может не предотвращать рецидивы заболевания. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и антитрусный иммуноглобулин очень часто дают краткосрочный ответ. Спленэктомия является эффективным, но хирургическим методом лечения, который чреват риском развития бактериальных инфекций. В отношении безопасности большинства препаратов (иммуносупрессантов, цитостатиков), относящихся к терапии резерва, отсутствует доказательная база.

«Какие требования мы предъявляем к препаратам для лечения больных хронической ИТП? Это эффективность как при

длительном, так и при повторном применении, возможность интермиттирующего введения, титрования дозы и режима, безопасность и оптимальное соотношение цены и эффективности. Этим требованиям отвечают агонисты рецепторов тромбопоэтина, а именно ромиплостим (в виде инъекций) и элтромбопаг (в виде таблеток)», – констатировала докладчик.

Элтромбопаг (препарат Револейд) и ромиплостим (препарат Энплейт) относятся к миметикам тромбопоэтина (ТПО). Они связываются с рецепторами ТПО и активируют их, стимулируя таким образом выработку тромбоцитов. Именно ромиплостим и элтромбопаг являются терапевтическими средствами, эффективность и безопасность которых при ИТП доказана в рандомизированных исследованиях.

И.И. Зотова представила данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования применения элтромбопага в течение шестинедельного курса². В нем приняло участие 114 больных хронической ИТП. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на две группы: первая группа ($n = 76$) получала терапию элтромбопагом в дозе 50 мг в сутки перорально, вторая – плацебо один раз в день. Конечная точка исследования – оценка числа ответивших на проведенную терапию (в процентном отношении) к 43-му дню лечения. Пациент считался ответившим на терапию, если количество тромбоцитов в крови было больше или равно $50 \times 10^9/\text{л}$. Было показано увеличение содержания тромбоцитов – более $50 \times 10^9/\text{л}$ –

у 59% больных из группы элтромбопага и у 16% пациентов из группы плацебо ($p < 0,0001$). При этом у 25% пациентов на фоне терапии элтромбопагом уровень тромбоцитов превышал $200 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов, ответивших на терапию, количество тромбоцитов начинало увеличиваться после первой недели приема и достигало максимума после второй.

Эффективность элтромбопага при его повторном назначении пациентам с прежде леченой хронической ИТП и базовым уровнем тромбоцитов $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ была продемонстрирована в несравнительном исследовании³. Пациенты получили три цикла элтромбопага в дозе 50 мг в сутки за шесть недель с перерывами в терапии до четырех недель. Ответом на терапию считалось достижение уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты, не ответившие на терапию в первом цикле, из исследования были исключены. Конечной точкой исследования считалась констатация закономерности: сохранение соотношения пациентов, ответивших в первом цикле, и пациентов, ответивших также во втором или третьем цикле. В общей сложности 87% больных ответили на терапию как в первом цикле, так и во втором и в третьем. Согласно результатам исследования тромбоцитарный ответ у пациентов наблюдался уже после восьмого дня приема элтромбопага и сохранялся от цикла к циклу. При этом выраженность геморрагических проявлений не возрастала⁴.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом шестимесячном исследовании

¹ Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией // Онкогематология. 2010. № 3. С. 36–45.

² Bussell J.B., Provan D., Shamsi T. et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9664. P. 641–648.

³ Bussell J.B., Psaila B., Saleh M.N. et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [50th ASH Annual Meeting abstract] // Blood. 2008. Vol. 112. №11. Abstract 3431.

⁴ Bussell J.B., Saleh M.N., Vasey S.Y. et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) // Br. J. Haematol. 2013. Vol. 160. № 4. P. 538–546.



Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии»

довании RAISE (Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study with Eltrombopag – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование элтромбопага при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре) оценивали эффективность и безопасность длительного применения элтромбопага. В исследовании приняли участие 197 пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1 в группу терапии элтромбопагом в дозе 50 мг в сутки ($n=135$) и группу плацебо ($n=62$). Большинство участников исследования ранее получали как минимум два вида лечения.

Ответ на терапию (уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$) продемонстрировало большинство пациентов группы элтромбопага (79 против 28%). Среднее количество тромбоцитов в группе элтромбопага после первой недели приема повысилось до $36 \times 10^9/\text{л}$ и оставалось на уровне $> 52 \times 10^9/\text{л}$ до окончания исследования. У 59% пациентов, получавших лечение элтромбопагом, удалось уменьшить объем базисной терапии, а в группе плацебо этого добились только в отношении 32% пациентов ($p=0,016$). Причем потребность в неотложной терапии в группе элтромбопага была значительно ниже, чем в группе плацебо (18 против 40%, $p=0,001$)⁵.

Подобные рандомизированные исследования проводились и по оценке эффективности и безопасности ромиплостима. Согласно результатам исследования после шести месяцев приема ромиплостима у 125 пациентов с ИТП суммарный стойкий и транзиторный ответ был достигнут у 79% спленэкто-

мированных больных и у 88% неспленэктомированных⁶.

И.И. Зотова отметила, что нежелательные явления были более выраженными на фоне терапии ромиплостимом (по сравнению с элтромбопагом). Однако в группе элтромбопага у 12 пациентов наблюдалась лабораторная гепатотоксичность легкой степени, которая не препятствовала дальнейшему лечению и благополучно разрешилась.

Целью продолжавшегося более пяти лет многоцентрового открытого исследования EXTEND (Eltrombopag eXTENDED Dosing – долгосрочное применение элтромбопага) стала оценка долгосрочной безопасности и переносимости элтромбопага. Учитывались данные клинических лабораторных тестов и частота побочных эффектов. В исследовании участвовало 299 взрослых пациентов с хронической ИТП. Все они получали терапию элтромбопагом в среднем 121 неделю. Предварительные результаты показали, что частота достижения уровня тромбоцитов в крови $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше среди спленэктомированных и неспленэктомированных пациентов составила 80 и 88% соответственно. Данный эффект при долгосрочном применении элтромбопага оставался стабильным, что позволило в отношении 69 пациентов предпринять попытку отмены или снижения доз сопутствующих лекарственных средств. Она оказалась удачной в 65% случаев⁷.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют: прием агонистов рецептора ТПО не приводит к повышению риска тромбозмобилических осложнений и образования или накопления ретикулиновых волокон

в костном мозге. В исследовании EXTEND было проанализировано 147 образцов костного мозга, взятых у пациентов, находившихся на длительной терапии элтромбопагом. Убедительных гематологических проявлений дисфункций костного мозга не выявлено.

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности лечения агонистами рецептора ТПО позволяют сделать вывод: препараты повышают и поддерживают уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ и уменьшают риск кровотечений у больных хронической ИТП. Частота нежелательных явлений при продолжительном лечении не увеличивается. Однако убедительные данные о развитии или прогрессировании фиброза костного мозга на фоне терапии препаратами отсутствуют.

Зарегистрированные в нашей стране агонисты рецептора ТПО – элтромбопаг и ромиплостим – имеют одинаковую эффективность (более 80% тромбоцитарных ответов) и безопасность. Надо отметить, что по результатам клинических исследований профиль безопасности таблетированного препарата элтромбопаг в отношении общих симптомов несколько выше, чем у инъекционного ромиплостима. На фоне приема элтромбопага может отмечаться повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Докладчик привела пример из практики.

Клинический случай. Пациентка М., 42 года, проживает в Якутске. Анамнез: дебют ИТП в июле

⁵ Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9763. P. 393–402.

⁶ Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9610. P. 395–403.

⁷ Saleh M.M., Bussel J., Cheng G. et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study // Blood. 2013. Vol. 121. P. 537–545.



Сателлитный симпозиум компании «ГлаксоСмитКляйн»

2011 г.: кожный геморрагический синдром, обильные носовые кровотечения. За медицинской помощью не обращалась. В октябре 2011 г. была госпитализирована с маточным кровотечением. Тромбоциты единичные в поле зрения. Обследование: миелограмма показала достаточное количество мегакариоцитов, резко снижена степень активности отшнуровки тромбоцитов и функциональной активности мегакариоцитов. Диагностированы гастрит, аденомиоз матки, урогенитальная микст-инфекция. Лечение: первая линия терапии – преднизолон в дозе 180 мг внутривенно два раза в сутки, затем перорально по 30 мг в сутки в течение трех месяцев плюс гемостатическая терапия и эрадикация *Helicobacter pylori*.

Результат: полный ответ на терапию (уровень тромбоцитов в крови $66 \times 10^9/\text{л}$) и купирование геморрагического синдрома.

Осложнения на фоне приема ГКС – кушингоподобный синдром, нарушение сна, депрессия. При уменьшении дозы ГКС до 15 мг в сутки – снижение

количества тромбоцитов до $9 \times 10^9/\text{л}$ и возврат геморрагических проявлений (меноррагии, петехии).

Больной была предложена спленэктомия, от которой пациентка отказалась. В течение двух с половиной лет она принимала курсами преднизолон – ежемесячно по 30 мг в сутки в течение 10–14 дней. Результат приема ГКС – неустойчивый ответ.

В марте 2014 г. пациентка обратилась в поликлинику РосНИИГиТ. На момент обращения уровень тромбоцитов составлял $11 \times 10^9/\text{л}$. В качестве лечения второй линии пациентке была назначена спленэктомия. В предоперационный период она принимала Револейд в дозе 50 мг в сутки.

Результат на фоне терапии Револейдом: купирование кожных проявлений геморрагического синдрома и регресс гиперполименореи, уровень тромбоцитов через две недели приема препарата составил $96 \times 10^9/\text{л}$, через три – $293 \times 10^9/\text{л}$. Схема приема препарата была скорректирована – до 50 мг через день.

В настоящее время пациентка

М. продолжает принимать Револейд в дозе 50 мг в сутки. На фоне терапии препаратом уровень тромбоцитов составляет $184 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром отсутствует, биохимические показатели в норме. Препаратом больная переносит удовлетворительно.

В заключение И.И. Зотова предложила следующий алгоритм лечения иммунной тромбоцитопении:

- первая линия терапии – ГКС или ВВИГ (при наличии показаний);
- вторая линия – спленэктомия или медикаментозная терапия агонистами рецепторов ТПО – элтромбопагом или ромиплостимом с устойчивым ответом на терапии до 80% (уровень доказательности А);
- третья (для пациентов с неэффективностью спленэктомии) – агонисты рецепторов ТПО с устойчивым ответом до 50% (уровень доказательности А);
- неотложная терапия при тяжелых кровотечениях – ГКС, ВВИГ, трансфузия тромбоконцентрата, антифибринолитики

Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С

ческие препараты. Сотрудник клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетской клинической больницы № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Екатерина Александровна ФЕДОСЬИНА начала свое выступление с примера. *Клинический случай.* Пациент Ч., 49 лет, поступил в клинику им. В.Х. Василенко с жалобами на общую слабость и утомляемость. Анамнез: маркеры вируса гепатита С впервые обнаружены в 2004 г., давность инфицирования не известна. С 2007 г. боль-

ной наблюдается в указанной клинике. Последняя госпитализация – в 2010 г., в анализах крови высокая активность печеночных АЛТ – 268 Ед/л. Противовирусная терапия не проводилась в связи с низким уровнем тромбоцитов (примерно $56\,000/\text{мкл}$). В декабре 2011 г. у пациента развилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), в январе 2012 г. проведено лигирование ВРВП. Обследование: уровень тромбоцитов $46 \times 10^9/\text{л}$, показатели АЛТ и АСТ в три-четыре раза выше верхней границы нормы, белково-синтетическая функция сохранна (альбумин в норме, протромбиновый индекс – 91%), обнаруже-



Е.А. Федосьина

ны антитела к вирусу гепатита С (HCV Ab), РНК HCV, генотип вируса 1b, генотип IL28B CC. Инструментальные данные: признаки портальной гипертензии, цирроза печени. Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии

Всероссийская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии»

(HCV RNA+, генотип 1b) класса А по классификации Чайлда – Пью (5 баллов), портальная гипертензия с ВРВП 0–1-й степени, спленомегалия, состоявшееся кровотечение из ВРВП в декабре 2011 г., лигирование ВРВП в январе 2012 г.

Какое лечение будет наиболее оптимальным для данного больного?

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С пациентам с выраженным фиброзом (3-я и 4-я степень по шкале METAVIR), к которым относится и пациент Ч., показано незамедлительное начало противовирусной терапии, пациентам с умеренным фиброзом (2-я степень по шкале METAVIR) подобное лечение желательно⁸.

Целями терапии должны стать улучшение качества и продолжительности жизни больных хроническим гепатитом С, а также профилактика прогрессирования заболевания в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Целей лечения можно достичь только при эрадикации вируса, что в клинической практике соответствует устойчивому вирусологическому ответу (УВО).

«Существует проблема, которая не позволяла в течение длительного времени проводить противовирусную терапию, – тромбоцитопения. При этом заболевании уровень тромбоцитов ниже 150 000/мкл. Такой показатель отмечается у 76% больных циррозом печени. Иногда количество тромбоцитов может достигать и 20 000–40 000/мкл. Тяжесть тромбоцитопении пропорциональна тяжести поражения печени. Кроме того, уровень тромбоцитов является независимым предиктором

пятилетней выживаемости данных больных», – пояснила докладчик.

В качестве возможных механизмов развития тромбоцитопении при заболеваниях печени можно назвать повышенное разрушение тромбоцитов вследствие портальной гипертензии, спленомегалии, гиперспленизма, аутоиммунных нарушений, а также нарушение образования тромбоцитов из-за недостаточного синтеза ТПО в печени у больных с выраженным фиброзом, а также из-за воздействия вируса.

Уровень тромбоцитов менее 90 000/мкл считается одним из относительных противопоказаний к назначению противовирусной терапии. Согласно последним рекомендациям при снижении уровня тромбоцитов менее 50 000/мкл необходимо уменьшить дозу пегилированного интерферона. Отмена интерферона целесообразна при уровне тромбоцитов менее 25 000/мкл⁸. Следовательно, в связи с развитием тромбоцитопении большая часть больных гепатитом С не может получать терапию интерфероном, что снижает шансы достичь УВО. Сегодня такая возможность появилась. Скорректировать тромбоцитопению у пациентов с гепатитом С можно с помощью элтромбопага. Препарат одобрен Европейским агентством лекарственных средств, FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и Минздравом России для лечения тромбоцитопении при проведении противовирусной терапии. Элтромбопаг назначают перед противовирусной терапией при уровне тромбо-

цитов менее 50 000/мкл или во время противовирусной терапии при снижении уровня тромбоцитов менее 30 000/мкл⁹. Однако продолжительность терапии пока не регламентирована. Доза подбирается индивидуально в зависимости от результатов анализа крови. Так, при уровне тромбоцитов более 100 000/мкл повышается риск тромботических осложнений, в первую очередь тромбоза портальной вены. Целевое количество тромбоцитов при проведении инвазивных процедур составляет 75 000/мкл. Е.А. Федосьина обратила внимание участников симпозиума на два исследования, посвященных оценке эффективности элтромбопага при лечении тромбоцитопении у больных гепатитом С. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы приняло участие 75 больных циррозом печени класса А по классификации Чайлда – Пью на фоне хронического гепатита С с тромбоцитопенией (20 000–70 000/мкл). В течение 12 недель пациенты получали элтромбопаг в дозах 30, 50 и 75 мг в сутки. Наилучшие результаты – повышение уровня тромбоцитов более 100 000/мкл в 90% случаев в течение 28 дней применения – были продемонстрированы при приеме дозы 75 мг¹⁰.

Масштабное исследование ENABLE (Eltrombopag to Initiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C-Related Liver Disease – элтромбопаг с целью начала и продолжения противовирусной терапии интерфероном у пациентов с поражением печени вследствие гепатита С), включившее 1500 пациентов с хроническим гепатитом С и исходным уровнем тромбоцитов < 75 000/мкл из

⁸ Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23. № 2. С. 41–70.

⁹ Afdhal N.H. New approaches to the treatment of thrombocytopenia associated with CLD. Barcelona, 2013.

¹⁰ McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.L. et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 22. P. 2227–2236.



Сателлитный симпозиум компании «ГлаксосмитКляйн»

250 центров 26 стран, состояло из двух фаз¹¹. Факторы стратификации: генотип HCV, количество тромбоцитов и вирусная нагрузка. В первую открытую фазу (две – девять недель) допускался подбор дозы. Элтромбопаг назначали от 25 до 100 мг в сутки. При достижении уровня тромбоцитов 90 000/мкл (ENABLE-1) или 100 000/мкл (ENABLE-2) участников исследования рандомизировали на группу, которая получала в течение 48 недель элтромбопаг, и группу плацебо с применением пегилированного интерферона альфа-2a/рибавирин (ENABLE-1), или группу элтромбопага и группу плацебо с применением пегилированного интерферона альфа-2b/рибавирин (ENABLE-2). Первичной конечной точкой считалось достижение УВО.

Согласно полученным результатам лечение элтромбопагом позволило начать противовирусную терапию у 95% пациентов с хронической HCV-инфекцией и тромбоцитопенией, отсрочить редуцирование доз интерферона и уменьшить количество случаев отмены противовирусной терапии, у 21% больных получить статистически и клинически значимое увеличение УВО (против

13% в группе плацебо, $p=0,0004$), а также добиться устойчивых высоких уровней тромбоцитов после начала противовирусной терапии. Е.А. Федосьина дала несколько практических рекомендаций по коррекции дозы элтромбопага (Револейда) при лечении ТПО у пациентов с гепатитом С. Докладчик отметила, что стартовая доза должна составлять 25 мг в сутки, после чего продолжилась описания клинического случая.

Лечение: больному Ч. был назначен препарат Револейд в дозе 25 мг в сутки, что привело к подъему уровня тромбоцитов с $46 \times 10^9/л$ до $78 \times 10^9/л$, после чего доза Револейда была увеличена до 50 мг в сутки. Коррекция дозы препарата позволила достичь уровня тромбоцитов $112 \times 10^9/л$, и пациент Ч. смог получать стандартную противовирусную терапию Пегасисом (180 мг в неделю) с рибавирином (1200 мг в сутки) в комбинации с Револейдом (50 мг в сутки) под контролем уровня тромбоцитов. Данная схема лечения позволила достичь УВО уже к 24-й неделе терапии.

Подводя итог, Е.А. Федосьина перечислила основные моменты:

В связи с развитием тромбоцитопении большая часть больных гепатитом С не может получать терапию интерфероном, что снижает шансы достичь УВО. Сегодня такая возможность появилась. Скорректировать тромбоцитопению у пациентов с гепатитом С можно с помощью элтромбопага

- тромбоцитопения часто встречается у пациентов с хроническим гепатитом С. Данный синдром ограничивает проведение противовирусной терапии;
- элтромбопаг (Револейд) прост в использовании (пероральный прием) и имеет минимальные побочные эффекты;
- элтромбопаг (Револейд) повышает уровень тромбоцитов у пациентов с хроническим гепатитом С (в том числе циррозом печени), обладает дозозависимым эффектом и позволяет проводить противовирусную терапию в полном объеме.

Заключение

Появление агонистов рецепторов ТПО позволило расширить возможности консервативного лечения у взрослых пациентов с хронической ИТП. Главные преимущества консервативного лечения элтромбопагом (Револейдом) – выраженная клиническая эффективность (до 80%) и высокая безопасность, подтвержденные в контролируемых рандомизированных исследованиях.

Препарат применяется перорально один раз в сутки. При необходимости возможно ступенчатое увеличение или снижение дозы. Данные о снижении эффективности препарата при длительном применении отсутствуют.

Кроме того, элтромбопаг (Револейд) на сегодняшний день является единственным агонистом рецепторов ТПО, который разрешен FDA, Европейским агентством лекарственных средств и Минздравом России для лече-

ния тромбоцитопении у пациентов с хроническим гепатитом С. Препарат Револейд назначается для проведения или оптимизации противовирусной терапии, включающей интерферон. Применение элтромбопага для увеличения и поддержания уровня тромбоцитов перед началом и на протяжении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С позволит врачам и пациентам избежать снижения дозы противовирусных препаратов и сокращения продолжительности терапии, то есть будет способствовать достижению УВО. ☺

¹¹ Afdhal N.H., Dusheiko G.M., Giannini E.G. et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 2. P. 442–452.



Почечно-клеточный рак: оптимизация стратегии длительного лечения

На симпозиуме, организованном при поддержке компании Pfizer (Казань, 18 сентября 2014 г.), были рассмотрены возможности последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ и ангиогенеза в достижении лучших результатов лечения онкологических заболеваний, значение артериальной гипертензии как предсказательного маркера эффективности терапии, а также определено место акситиниба в алгоритмах ведения больных почечно-клеточным раком.



К.м.н.
А.С. Калпинский

По данным Алексея Сергеевича КАЛПИНСКОГО, врача отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена, к.м.н., ожидаемая пятилетняя выживаемость больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) не превышает 20%. Возможности хирургического подхода при диссеминированном ПКР крайне ограничены. Применение гормональных средств и химиопрепаратов не приводит к улучшению результатов лечения. Общий ответ составляет 5%. Лу-

Последовательная таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака

чевую терапию применяют только у больных ПКР с нерезектабельными метастазами в головном мозге или для снижения болевого синдрома. Суммарный ответ на иммунотерапию, которая на протяжении последних 20 лет занимает достаточно прочные позиции, невысок – от 12 до 15%. Улучшить результаты лекарственного лечения больных мПКР удалось только после внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Прогресс в понимании молекулярной биологии ПКР способствовал открытию новых потенциальных терапевтических целей: сначала путь, включавший HIF (hypoxia-inducible factor) – фактор, индуцированный гипоксией, и VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста, затем путь mTOR. Как следствие, были разработаны новые препараты для лечения мПКР, относящиеся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза, – сунитиниб, сорафениб, темсиролимус, бевацизумаб, эверо-

лимус, пазопаниб, акситиниб. Все они зарегистрированы в России и используются в отечественной клинической практике.

Как отметил докладчик, еще в эру цитокиновой терапии был выявлен ряд прогностических факторов, которые влияли на результаты лечения и выживаемость пациентов с ПКР. Одной из наиболее известных моделей считается модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), включающая пять факторов:

- ✓ статус по шкале Карновского $\leq 70\%$;
- ✓ увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) $> 1,5$ раза по сравнению с нормой;
- ✓ высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке (> 10 мг/дл);
- ✓ низкий уровень гемоглобина (< 130 г/л);
- ✓ время до начала терапии менее года.

В соответствии с этими факторами больные были разделены на три группы:



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

- группу благоприятного прогноза: отсутствие факторов риска, медиана выживаемости 30 месяцев;
- группа промежуточного прогноза: один-два фактора риска, медиана выживаемости 14 месяцев;
- группу неблагоприятного прогноза: три фактора риска и более, выживаемость пять месяцев.

У пациентов со светлоклеточным вариантом ПКР из группы благоприятного или промежуточного прогноза препаратами терапии первой линии считаются сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа (ИФН-альфа) и пазопаниб, у больных группы неблагоприятного прогноза – темсиrolimus. Наиболее эффективны сунитиниб и пазопаниб. На фоне их применения медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) увеличивается до 11 месяцев, а общая выживаемость, как было показано в регистрационном исследовании сунитиниба, превышает два года. Более того, у 47% пациентов, получающих терапию сунитинибом, регистрируется объективный ответ на терапию. Тем не менее практически у всех пациентов с мПКР со временем развивается резистентность к тому или иному антиангиогенному препарату¹. В этой связи представляется перспективной последовательная таргетная терапия больных мПКР. В отсутствие данных о перекрестной резистентности между таргетными препаратами были проведены исследования эффективности последовательного применения антиангиогенных препаратов после проявления резистентности к другим таргетным препаратам. Результаты исследований продемонстрировали преимущества последовательного использования таргетных средств.

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании RECORD фазы III, посвященном

изучению эффективности применения эверолимуса, участвовало 416 больных мПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии препаратами сунитиниб и/или сорафениб. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы эверолимуса (n = 277) и плацебо (n = 139). Согласно данным итогового анализа, медиана ВБП в группе эверолимуса составила 4,9 месяца, в группе плацебо 1,9 месяца (p < 0,0001)². Результаты итогового двойного слепого анализа статистически значимого различия между группами по показателю общей выживаемости не выявили: медиана общей выживаемости в группе эверолимуса составила 14,78 месяца, в группе плацебо 14,39 месяца. Скорее всего это было связано с тем, что большинство пациентов, получавших плацебо, были переведены на терапию эверолимусом. А.С. Калпинский назвал два недостатка исследования. Во-первых, препаратом сравнения стало плацебо. Во-вторых, только 21% больных получали эверолимус в качестве терапии второй линии.

Далее докладчик подробно остановился на новом противоопухолевом препарате акситинибе для лечения ПКР во второй линии. Акситиниб представляет собой высокоселективный ингибитор тирозинкиназ (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных образований. Его эффективность и безопасность изучали в клиническом исследовании AXIS³ фазы II и III, в проведении которого принимали участие специалисты МНИОИ им. П.А. Герцена. В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденным мПКР, в 85% случаев с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (n = 361) получали акситиниб 5 мг два раза в сутки, пациенты второй (n = 362) – сорафениб 400 мг два раза в сутки. Лечение проводилось до прогрессирования неконтролируемого нежелательного явления или отзыва согласия. Больные были сопоставимы по демографическим показателям, в большинстве случаев имели метастазы в легких.

Полученные данные показали высокую эффективность лечения препаратом акситиниб по сравнению с сорафенибом: медиана ВБП у пациентов, принимавших акситиниб, была на 43% выше, чем у больных, получавших сорафениб (6,7 против 4,7 месяца). Медиана общей выживаемости была сопоставима в обеих группах (20,1 и 19,2 месяца соответственно). Частичная ремиссия в два раза чаще отмечалась в группе акситиниба по сравнению с группой сорафениба (19,4 против 9,4%). Медиана ВБП у больных группы акситиниба, получавших в первой линии терапии цитокины, достигла 12 месяцев. При этом длительный прием акситиниба имел благоприятный профиль безопасности.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы.

Акситиниб – первый препарат, продемонстрировавший эффективность в прямом сравнении с другим таргетным препаратом – сорафенибом.

Акситиниб во второй линии терапии приводит к статистически и клинически значимому увеличению ВБП у больных мПКР по сравнению с сорафенибом.

Акситиниб более чем в два раза превосходит сорафениб по частоте объективного ответа (p = 0,0001).

Акситиниб имеет сходный с сорафенибом профиль токсичности. В то же время у пациентов, получавших акситиниб, чаще разви-

¹ Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.

² Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // Cancer. 2010. Vol. 116. № 18. P. 4256–4265.

³ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.



VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии – 2014

валась артериальная гипертензия, которая, как известно, является независимым предиктором общей выживаемости, а у пациентов, принимавших сорафениб, чаще развивался ладонно-подошвенный синдром.

А.С. Калпинский констатировал, что в настоящее время согласно рекомендациям ESMO пациентам с благоприятным и промежуточным прогнозом в терапии первой линии назначают сунитиниб, бевацизумаб + ИФН-альфа, пазопаниб. В случае неэффективности

цитокинов во второй линии рекомендуется применять сорафениб, пазопаниб, акситиниб. При плохом прогнозе в терапии первой линии используют темсиролimus. В случае неэффективности ингибиторов тирозинкиназы пациентам с мПМКР во второй линии назначают эверолимус, акситиниб, сорафениб. Таким образом, выбор препарата во второй линии зависит от предшествующей терапии, и только акситиниб поддерживается рекомендациями ESMO сразу в двух схемах пос-

ледовательной терапии – после цитокинов и после ингибиторов тирозинкиназы.

В заключение А.С. Калпинский подчеркнул, что у большинства больных мПМКР рано или поздно наблюдается прогрессирование заболевания на фоне той или иной проводимой терапии. Решающее значение для увеличения продолжительности жизни пациентов с мПМКР имеет последовательное длительное применение таргетных препаратов согласно современным клиническим рекомендациям.



К.м.н.
Г.Ю. Харкевич

Результаты клинических исследований и опыт применения таргетных препаратов в лечении ПКР демонстрируют высокую эффективность при умеренно выраженной токсичности. По словам Галины Юрьевны ХАРКЕВИЧ, ведущего сотрудника отделения биотерапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н., одним из частых нежелательных эффектов при таргетной терапии ПКР является артериальная гипертензия (АГ). АГ характерна для класса антиангиогенных препаратов вследствие блокады сигнального пути VEGF, повышения резистентности периферических сосудов, структурно-

Нежелательные явления таргетной терапии: риск или прогностическая значимость

функциональных нарушений в артериолах и капиллярах, снижения скорости клубочковой фильтрации. «Все чаще результаты исследований демонстрируют, что развитие артериальной гипертензии может прогнозировать лучший ответ на таргетную терапию, более высокую частоту объективных ответов и большую выживаемость пациентов», – пояснила докладчик.

В этой связи наиболее интересны результаты исследования сунитиниба с расширенными критериями включения (n=4371). В ретроспективном анализе трех рандомизированных исследований фазы II и III с участием 544 больных изучали связь между АГ на фоне приема сунитиниба и результатами лечения, а также влияние АГ на переносимость и безопасность проводимой терапии⁴. Согласно анализу, из 544 пациентов с мПМКР подъем систолического артериального давления (САД ≥ 140 мм рт. ст.) отмечался у 81% больных, диастолического (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) – у 67%.

Отмечена статистически достоверная более высокая клиническая эффективность терапии сунитинибом

по таким показателям, как частота объективного ответа, медиана ВВП и общей выживаемости, в группах пациентов с повышением САД или ДАД по сравнению с пациентами, у которых подъем АД отсутствовал (p<0,001). При этом использование стандартной сопутствующей гипотензивной терапии не приводило к ухудшению опухолевого ответа на лечение сунитинибом.

Такая же взаимосвязь была позднее прослежена в исследованиях акситиниба. Результаты исследования⁵, в котором проводился подгрупповой фармакокинетический и фармакодинамический анализ у 166 больных мПМКР при использовании акситиниба, показали, что у пациентов с ДАД медиана ВВП была в два раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями ДАД (13,8 против 7,4 месяца). Значимые различия прослеживались и в отношении медианы общей выживаемости (37,4 против 15,8 месяца). Взаимосвязь между ростом эффективности лечения акситинибом и повышением АД была продемонстрирована в крупном рандомизированном клиническом исследовании

⁴ Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // J. Natl. Cancer. Inst. 2011. Vol. 103. № 9. P. 763–773.

⁵ Rini B.I., Garrett M., Poland B. et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis // J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 53. № 5. P. 491–504.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

AXIS, в ходе которого отмечалось достоверное увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с развившейся АГ.

Результаты этого исследования также показали, что повышение эффективности акситиниба коррелирует с увеличением дозы препарата: чем выше доза препарата, тем выше его концентрация в плазме и тем лучше результаты лечения. «Мы не можем в реальной клинической практике у всех пациентов измерять концентрацию препарата, но можем использовать артериальную гипертензию как маркер достижения оптимальной терапевтической дозы», – отметила Г.Ю. Харкевич. В этом плане интересны результаты исследования фазы II по титрации дозы акситиниба⁶.

На первом этапе пациенты получали акситиниб в стандартной дозе 5 мг два раза в день в течение четырех недель. Затем пациентов с показателями АД ≤ 150/90 мм рт. ст. рандомизировали на две подгруппы. В подгруппе активной титрации дозы акситиниба (n=56) дозу препарата увеличивали последовательно: сначала до 7 мг два раза в день, затем до 10 мг два раза в день (в рамках слепого исследования). В подгруппе

титрации плацебо (n=56) пациенты получали акситиниб в дозе 5 мг два раза в день с повышением дозы плацебо. Отдельную группу составили пациенты, не прошедшие рандомизации (n=91). Они продолжали получать акситиниб в стандартной дозе 5 мг в день.

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность акситиниба в терапии больных мПКР. На фоне приема акситиниба у 60% пациентов удалось добиться уменьшения размеров опухоли на 30% и более. Медиана ВБП была сопоставима во всех группах (14,5, 15,7 и 16,6 месяцев соответственно). Нежелательные явления независимо от причины имели место у 30% больных, но достоверных различий по частоте таких явлений в группах не получено. Более того, доказано, что увеличение дозы акситиниба не сопровождается ухудшением его переносимости.

Акситиниб – первый препарат, для которого официально зарегистрирована возможность повышения дозы на фоне лечения. Пациентам, принимавшим акситиниб в начальной дозе 5 мг два раза в сутки без развития нежелательных явлений выше 2-й степени в течение двух

последовательных недель, с показателем АД ≤ 150/90 мм рт. ст. и без гипотензивной терапии можно повышать дозу препарата до 7 мг два раза в сутки. Используя аналогичные критерии, дозу акситиниба можно увеличивать до 10 мг два раза в сутки максимально.

Завершая выступление, Г.Ю. Харкевич отметила следующее. Развитие АГ на фоне приема ингибиторов VEGF у пациентов с мПКР сопровождается значительным улучшением лечения. Артериальная гипертензия наиболее полно отвечает требованиям, предъявляемым к идеальному прогностическому маркеру эффективности:

- ✓ легко измеряется и контролируется;
- ✓ появляется в самом начале лечения;
- ✓ отражает патофизиологический механизм действия препарата;
- ✓ не ухудшает качество жизни, не приводит к увеличению осложнений;
- ✓ ассоциируется с улучшением результатов лечения.

Титрация дозы акситиниба может быть использована для индивидуализации лечения и повышения его эффективности.

между повышением артериального давления и улучшением исходов лечения. Таким образом, артериальная гипертензия на фоне таргетной терапии является предиктором эффективности. С учетом простоты и доступности контроля артериального давления в рутинной практике артериальная гипертензия отвечает всем требованиям, предъявляемым к идеальному прогностическому маркеру. Доза акситиниба увеличивается в зависимости от индивидуальной переносимости и позволяет добиваться оптимального результата терапии у конкретного пациента. Акситиниб стал первым таргетным препаратом, для которого официально зарегистрирована возможность повышения дозы на фоне лечения. ☺

Заключение

Благодаря изменению подходов к лечению почечно-клеточного рака, применению методов таргетной терапии и персонализированной медицины в настоящее время появился класс препаратов, позволяющих достигать лучших результатов при меньшем количестве побочных явлений. Представленные докладчиками результаты клинических исследований эффективности и безопасности противоопухолевого препарата акситиниб позволяют говорить о появлении новых возможностей в терапии почечно-клеточного рака. Акситиниб, представляющий собой высокоселективный

ингибитор тирозинкиназ (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), является первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность в прямом сравнении с другим таргетным средством – сорафенибом. Доказано, что медиана выживаемости без прогрессирования у больных мПКР, принимавших акситиниб, на 43% выше, чем у пациентов, получавших сорафениб. Акситиниб более чем в два раза превосходит сорафениб по частоте объективного ответа и при длительном применении имеет благоприятный профиль безопасности. В ходе исследований была также показана взаимосвязь

⁶ Rimi B.I., Melichar B., Ueda T. et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial // Lancet. Oncol. 2013. Vol. 14. № 12. P. 1233–1242.

Онкология



30 марта-1 апреля 2015 г.

XX Ежегодный Юбилейный Конгресс «Гепатология сегодня»



Открыт прием тезисов по адресу GEPATOSEG@RSLs.RU
до 31 декабря 2014 г.

Подробности на сайте www.rsls.ru

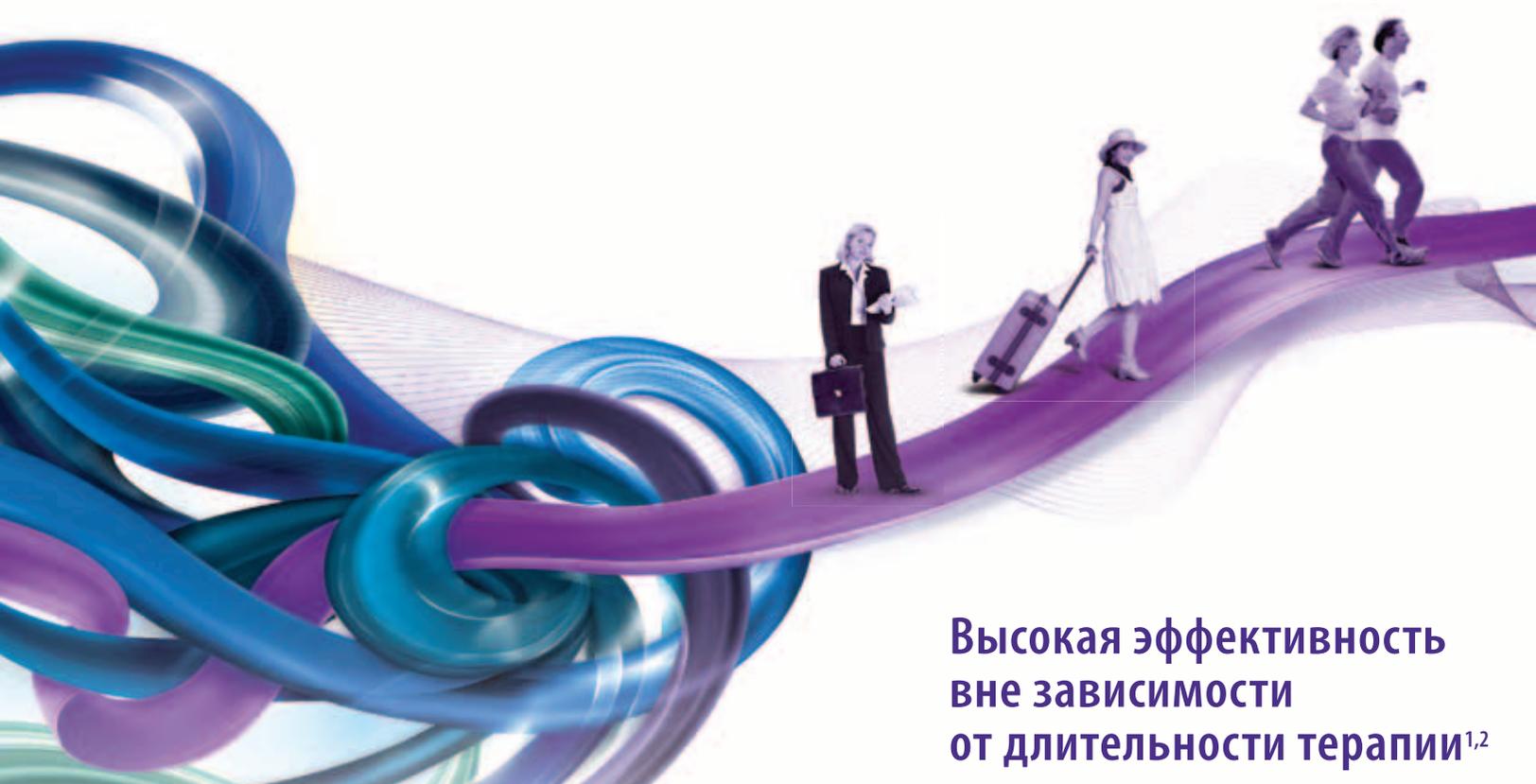
Адрес: г. Москва, улица Краснопролетарская, дом 36

зал «Амбер плаза»

РЕВОЛЕЙД

(элтромбопаг)

Оптимальный контроль хронической ИТП в зависимости от клинической ситуации



Высокая эффективность вне зависимости от длительности терапии^{1,2}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВОЛЕЙД/REVOLADE

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению перед назначением препарата.

Регистрационный номер: ЛСР-010032/09

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой 25 и 50 мг, по 28 таблеток в упаковке. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленэктомию. Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений. Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Режим дозирования: Револейд назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Револейд для пациентов с хронической ИТП составляет 50 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Если по истечении 2–3 недель от начала терапии количество тромбоцитов остаётся ниже желаемого с клинической точки зрения, дозу можно увеличить до максимальной –

75 мг 1 раз в сутки. **Коррекция дозы:** шаг коррекции дозы в сторону снижения или повышения должен составлять 25 мг. У некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в различные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, ежедневно на протяжении 2–3 недель. **При уровне тромбоцитов 200–400 тыс/мкл** рекомендуется снизить дозу препарата Револейд. **Если количество тромбоцитов превысило 400 тыс/мкл**, лечение препаратом Револейд следует приостановить. **При уменьшении количества тромбоцитов менее 150 тыс/мкл** следует возобновить лечение в редуцированной дозе. Препарат Револейд следует принимать, по меньшей мере, за 4 часа до или через 4 часа после приёма антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (алюминий, кальций, железо, магний, селен, цинк). Револейд можно принимать с пищей, содержащей не более 50 мг кальция, либо, что предпочтительнее, не содержащей кальция. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Револейд для пациентов с ВГС – 25 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Подробную информацию о дозировании препарата для пациентов с ВГС см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Револейд. **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ:** Безопасность и эффективность применения элтромбопага у детей не установлены. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, печени, женщин в период беременности/лактации, пациентов с факторами риска тромбозов (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром). Препарат Револейд

не рекомендуется использовать у пациентов с печеночной недостаточностью ≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью, если ожидаемая польза не превышает риск тромбоза воротной вены. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Нежелательные явления представлены ниже у пациентов с хронической ИТП. **Инфекции:** фарингит, инфекции мочевыводящих путей. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота, сухость во рту, диарея. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). **Со стороны кожи:** сыпь, алопеция. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в грудной клетке, миалгия. Нежелательные явления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С представлены ниже. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: понижение аппетита. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гипербилирубинемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, алопеция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, гипертермия, лихорадка, астения, периферический отек, трифлюродобный синдром. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** «Гласко Оперэйшн Великобритания Лимитед», Великобритания Хертфордшир, Вза, Приайори стрит. Для получения более подробной информации прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению препарата «Револейд».



1. Saleh MN, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood 2012; 537-545.
2. Bussell J, et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Br J Haematol 2013; 160: 538–46.

Дополнительную информацию о препарате можно получить в представительстве компании GlaxoSmithKline: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корпус 3, этаж 5, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы». Тел: (495) 777-89-00; Факс: (495) 777-89-01

RU/ELT/0011/14

СУТЕНТ®: международный стандарт 1-й линии терапии распространенного и метастатического почечно-клеточного рака при благоприятном и промежуточном прогнозе¹⁻⁵.

- ♦ Медиана общей выживаемости превышает 2 года в первой линии терапии ($p < 0,051$)³
- ♦ Более чем в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с интерфероном α : 11 месяцев vs 5 месяцев ($p < 0,001$)²⁻³
- ♦ Частота ответа на терапию 47% по сравнению с интерфероном α : 47% vs 12%³

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сутент® (ЛСР-002516/07-230614). 2. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 2 (356): 115-124. 3. Motzer RJ et al. J Clin Oncol, 2009, 27: 3584-3590. 4. B. Escudier, T. Eisen, C. Porta et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii165-vii171, 2012. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 1.2013. NCCN.org

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07

Международное непатентованное название: сунитиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба.

Вспомогательные вещества: маннитол (80,0 мг, 39,663 мг и 79,326 мг, соответственно), краскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

Показания к применению

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитокинами;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;

- Тяжелая степень печеночной недостаточности;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлена).

С осторожностью

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной недостаточности и при легкой и средней степени печеночной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бисфосфонатами.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости; распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитокинами: рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и не должна составлять более 75 мг и менее 25 мг.

Нерезектабельные или метастатические, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания: рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва. Доза препарата должна составлять не более 50 мг в день.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени:

У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован.

Применение у больных с нарушением функции почек: у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являлись: тромбоцитопения легочной артерии (1%), тромбоцитопения (1%), опухолевое кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%), повышение артериального давления (0,4%), почечная недостаточность, сердечная недостаточность и перфорация кишечника.

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, (отмеченными более чем у 20% пациентов) являлись: усталость, желудочно-кишечные нарушения,

СУТЕНТ®
сунитиниб

Страна происхождения: США

также как диарея, тошнота, stomатит, диспепсия и рвота, а также нарушение пигментации кожи, сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сухость кожи, изменение окраски волос; воспаление слизистых оболочек; астения, нарушение вкуса и анорексия.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®

Pfizer Oncology

000 «Файзер»: Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00