

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

37
2014*онкология, гематология
и радиология №2***Клиническая эффективность**

**Роль аналогов соматостатина в лечении
кастрационно-рефрактерного
рака предстательной железы**
**Эффективность дорипенема
при тяжелых госпитальных инфекциях**

Лекции для врачей

**Современные подходы
к гормональной коррекции мастопатии**

Статистический анализ

**Результаты оказания онкологической
помощи жителям Санкт-Петербурга
при урологических злокачественных
новообразованиях**

Медицинский форум

Болезнь Гоше: актуальные вопросы

№1*

*Первая российская золедроновая кислота

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей,
множественной миеломы и гиперкальциемии



Найти и обезвредить

- Снижает риск возникновения костных событий¹
- Быстро купирует болевой синдром²
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³

Реклама



4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. «Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий, Москва 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.
3. Croucher P. The anti-tumore potencial of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barselona, 2002 (По материалам симпозиума).
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru



Ф А Р М
С И Н Т Е З

Эффективная
фармакотерапия. 37/2014.
Онкология, гематология
и радиология. № 2

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 Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры А. ВАСЮК, 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

Актуальное интервью

Профессор Б.Я. АЛЕКСЕЕВ: «Без внедрения достижений
молекулярной биологии невозможен прогресс онкоурологии» 4

Клиническая эффективность

А.Н. АНДРИАНОВ, А.С. КАЛПИНСКИЙ, А.А. КРАШЕНИННИКОВ,
Н.В. ВОРОБЬЕВ
Новые возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным
раком предстательной железы 6

И.Н. ПЕТУХОВА, Н.В. ДМИТРИЕВА
Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций 12

Обзор

В.А. ГОРБУНОВА
Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB 20

Лекции для врачей

И.В. ВЫСОЦКАЯ, В.П. ЛЕТЯГИН, Н.В. ЛЕВКИНА
Гормональная коррекция диффузной дисгормональной дисплазии
молочных желез 28

Статистический анализ

В.Ю. СТАРЦЕВ, В.В. ХИЖА, Г.Н. ИВАНОВ, Р.Э. СЕНЬКОВ
Показатели эффективности онкологической помощи
жителям Санкт-Петербурга при злокачественных опухолях
органов мочеполовой системы 36

Медицинский форум

II Конгресс гематологов России

Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

Болезнь Гоше: актуальные вопросы заместительной ферментной терапии 40

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

Actual interview

- Professor B.Ya. ALEKSEYEV: 'Implementing the results of molecular biology research is crucial for the progress of oncologic urology' 4

Clinical efficacy

- A.N. ANDRIANOV, A.S. KALPINSKY, A.A. KRASHENINNIKOV,
N.V. VOROBYOV
New opportunities for therapy of patients with castration-resistant prostate cancer 6
- I.N. PETUKHOVA, N.V. DMITRIYEVA
Doripenem in severe hospital infections 12

Review

- V.A. GORBUNOVA
Afatinib – the first selective irreversible inhibitor of the ErbB family 20

Clinical lectures

- I.V. VYSOTSKAYA, V.P. LETYAGIN, N.V. LYOVKINA
Hormone treatment of diffuse dysplasia of mammary glands 28

Statistical analysis

- V.Yu. STARTSEV, V.V. KHIZHA, G.N. IVANOV, R.E. SENKOV
Efficacy measures of oncological care for patients with urogenital malignancies in Saint-Petersburg 36

Medical forum

- II Russian hematology congress*
- Gensyme satellite symposium*
- Gaucher disease: burning issues in the enzyme replacement therapy 40



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



Профессор Б.Я. АЛЕКСЕЕВ: «Без достижений молекулярной биологии невозможен прогресс онкоурологии»



Рак предстательной железы, а также онкозаболевания почек и мочевого пузыря вносят значимый вклад в структуру онкологической заболеваемости как в России, так и за рубежом. Это делает онкоурологию одной из востребованных и динамично развивающихся областей медицины. Уже сегодня в распоряжении онкоурологов имеются высокоэффективные методы диагностики и лечения аденокарциномы предстательной железы и других разновидностей рака мочеполовой системы. О совершенствовании подходов, применяемых для лечения онкоурологических заболеваний, – в беседе с ученым секретарем Российского общества онкоурологов, профессором, доктором медицинских наук, заместителем директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Борисом Яковлевичем АЛЕКСЕЕВЫМ.

– Какие основные задачи сейчас стоят перед онкоурологией?

– Прежде всего совершенствование ранней диагностики и улучшение результатов лечения, в том числе путем внедрения в клиническую практику новейших методов, продемонстрировавших свою эффективность в фундаментальных и клинических исследованиях.

Так, в настоящее время в МНИОИ им. П.А. Герцена изучаются возможности диагностических моделей, основанных на определении экспрессии, мутаций и профилей метилирования определенных генов. Это позволит, во-первых, улучшить диагностику рака предстательной железы у больных с повышенным уровнем простатического специфического антигена и негативными результатами первичной биопсии. Во-вторых, стратифицировать в группы прогноза больных с уже выявленным раком и выработать оптимальную стратегию дальнейшего ведения таких пациентов. В-третьих, спрогнозировать эффективность лечения и определить показания к проведению адъювантной лекарственной терапии.

Проводятся также исследования мутации генов. В будущем это поможет определять вероятную эффективность тех или иных лекарственных средств на стадии кастрационно-резистентного рака предстательной железы, нечувствительного к гормональной терапии.

– Как еще результаты исследований в области молекулярной биологии могут быть использованы в онкоурологической практике?

– Распространенность анализа крови на простатический специфический антиген способствовала диагностированию клинически незначимого рака предстательной железы. Эта опухоль имеет низкую вероятность прогрессирования до клинических

симптомов и/или летального исхода. Имеющиеся в распоряжении врача методы диагностики не всегда позволяют разграничить клинически незначимый рак и потенциально летальную опухоль. Использование генетических методов, а также методов протеомного анализа позволит стратифицировать больных на группы прогноза течения заболевания и уже обоснованно обратиться к активному лечению или ограничиться наблюдением (малоинвазивным лечением).

Следует отметить, что аналогичный подход может быть применен и для стратификации пациентов с раком почки. Именно поэтому результаты прикладных молекулярно-биологических исследований так важны.

– Появились ли новые подходы к лечению онкоурологических заболеваний благодаря молекулярно-генетическим исследованиям?

– На сегодняшний день существует большое количество препаратов для консервативной терапии онкоурологических заболеваний. Выбрать оптимальный препарат порой бывает очень сложно, поскольку в некоторых случаях необходимо определить предикторы чувствительности к инновационному лекарственному средству. Выявлением и изучением клинических, биохимических и молекулярно-генетических предикторов мы сейчас и занимаемся.

Благодаря достижениям молекулярной биологии созданы новые классы препаратов для лечения рака почки (ингибиторы ангиогенеза) и предстательной железы (антиандрогены и химиопрепараты нового поколения), разрабатываются вакцины от рака. Сегодня без достижений молекулярной биологии невозможен прогресс онкоурологии как науки и практической дисциплины. ☺



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 6 по 8 октября 2014 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к юбилею. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями и мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru.



Новые возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

А.Н. Андрианов, А.С. Калпинский, А.А. Крашенинников, Н.В. Воробьев

Адрес для переписки: Андрей Николаевич Андрианов, andrianov@me.com

В случае прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) и развития кастрационно-рефрактерного РПЖ возможно проведение химиотерапии или назначение гормональной терапии второй линии. Однако после проведения гормональной терапии многие схемы лечения оказываются неактивными. Одним из вариантов терапии заболевания может стать назначение аналогов соматостатина. Их действие направлено на ингибирование андроген-независимого пути активации андрогенного рецептора, в основе которого лежит блокирование инсулиноподобного фактора роста-1. В статье показано, что применение аналогов соматостатина в комбинации с дексаметазоном возможно у пациентов, заболевание которых продолжает прогрессировать на фоне андроген-депривационной терапии, как до, так и после проведения цитотоксического лечения, и что данный режим лечения сопряжен с меньшим риском развития побочных эффектов.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, инсулиноподобный фактор роста-1, аналоги соматостатина, октреотид

Введение

Проблеме рака предстательной железы (РПЖ) в последнее время уделяется все больше внимания. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости. В США, Канаде и некоторых странах Европы РПЖ занима-

ет первое место в структуре онкологических заболеваний. В России заболеваемость РПЖ также продолжает неуклонно расти. В 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев заболевания РПЖ – 40,2 на 100 000 человек. Средний годовой прирост

составил 9,83%. По темпу роста РПЖ вышел на первое место среди других видов рака. Локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный – у 34,9%. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, прирост данного показателя за десять лет составил 57,56% [1].

Основные методы терапии РПЖ

Тактика лечения больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами терапии больных локализованным и местнораспространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия, лучевая терапия (дистанционная или брахитерапия) и активное наблюдение (отсроченное лечение). У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия (ГТ) [2]. В случае прогрессирования



заболевания и развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ) возможно проведение химиотерапии или назначение гормональной терапии второй линии. Однако продолжительность противоопухолевого эффекта при проведении гормональной терапии второй линии или химиотерапии невелика. В связи с этим выбор оптимального метода лечения больных КРРПЖ на сегодняшний день является сложной и до конца не решенной проблемой [3].

Роль аналогов соматостатина

После проведения гормональной терапии в случае прогрессирования процесса многие схемы лечения оказываются неактивными.

Понимание патогенетических механизмов развития кастрационной резистентности, а также экспериментальное подтверждение возможности андроген-независимой активации андрогенного рецептора способствовали разработке новых подходов к терапии больных КРРПЖ.

Одним из вариантов терапии КРРПЖ является назначение аналогов соматостатина. Их действие направлено на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ведущую роль в андроген-независимом пути активации андрогенного рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ. Нативный соматостатин – гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По выполняемой функции соматостатин является антагонистом соматотропного гормона, а по химическому строению – пептидным гормоном.

Механизм действия гормона направлен на подавление секреции гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секреции передней долей гипофиза соматотропного и тиреотропного гормонов. Кроме того, он подавляет секрецию различных гормонально активных пептидов

и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе, в частности понижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). К основным механизмам противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ можно отнести ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ. Препарат связывается с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5, в результате снижается пролиферативная активность опухолевых клеток.

Было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа. Гиперэкспрессия рецепторов сопровождается повышенной продукцией тирозинкиназ, обеспечивающих передачу сигнальных механизмов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро. При этом происходит запуск механизмов репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование данного звена патогенеза способствует снижению митотической активности раковых клеток и запуску процесса апоптоза [4]. Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию ИФР-1. В нормальных тканях ИФР-1 как один из представителей семейства инсулиноподобных факторов роста осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Он является важнейшим эндокринным посредником соматотропного гормона. Данный фактор производится гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов соматотропным гормоном, который синтезируется в гипофизе. В периферических тканях ИФР-1 опосредует практически все физиологические эффекты соматотропного гормона.

При онкогенезе ИФР-1 стимулирует анаболические процессы в раковой клетке, ускоряет синтез белка. Данный фактор имеет большое значение в пролиферации опухолевых клеток, стимулировании их роста, а также в развитии стромального компонента опухоли [5].

Исследование эффективности аналогов соматостатина

Одно из первых исследований, направленных на изучение влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток, проведено А.Е. Bogden и соавт. в 1990 г. Авторы использовали препарат ВМ-23014С (Соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили крысам с перевитой опухолью предстательной железы с пятого дня после хирургической кастрации. Продолжительность терапии – 90–197 дней. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты показали, что развитие кастрационной рефрактерности отмечено на 197-й день в группе Соматулина и на 102-й день в контрольной группе. Диаметр опухоли за 197 дней исследования в среднем увеличился в исследуемой группе на $23,3 \pm 4,1$ мм, в контрольной группе – на $38,6 \pm 7,6$ мм ($p < 0,05$) [6].

Последующие исследования, проведенные с участием больных КРРПЖ, демонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. Так, J. Verhelst и соавт. провели лечение 30 больным КРРПЖ с использованием аналога соматостатина – октреотида. Октреотид вводили в дозе 30 мг один раз в неделю до прогрессирования заболевания. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 12 недель (от двух до 60 недель). Результаты исследования показали, что снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови $> 50\%$ отмечено у 40% больных, стабилизация

Онкология



уровня ПСА – у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отметили 40% больных, уменьшение костных болей – 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой – у нескольких пациентов отмечены периодические нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [7].

В другом исследовании проведена оценка эффективности октреотида в комбинации с дексаметазоном. В исследование было включено 38 больных КРРПЖ. Средний возраст – $71,8 \pm 5,92$ года, исходный уровень ПСА – $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. При этом у больных отмечен каstrationный уровень тестостерона – в среднем 0,28 нг/мл. Сканирование костей показало множественные метастазы (не менее 6 очагов). Предшествующую химиотерапию эстрамустином в комбинации с этопозидом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном получали 17 (44,7%) больных. Предшествующую терапию изотопами получали пять (13,2%) пациентов. Средний уровень боли по пятибалльной шкале – 4.

Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг один раз в 28 дней на фоне андрогенной депривации аналогами лютеинизирующего гормона релизинг гормона (ЛГРГ) или после хирургической кастрации. Дексаметазон принимали перорально сначала в дозе 4 мг в сутки в течение первого месяца терапии, в дозе 3 мг в течение второго месяца, затем в дозе 2 мг в течение третьего месяца, в дальнейшем по 1 мг.

Объективный ответ на терапию октреотидом отмечен у 31 (81,6%) больного. При этом снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у 23 (60,5%) пациентов, стабилизация – у восьми (21,1%) больных. Биохимическое прогрессирование наблюдалось у семи (18,4%) пациентов. Средняя концентрация кислой простатической фосфатазы снизилась с 560,5 до 298 Ед/л при дости-

жении минимального значения ПСА. Также отмечено снижение концентрации ИФР-1 от исходного уровня – с 182,1 до 91,5 нг/мл при достижении надира ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила семь месяцев (4,5–9,5 месяца), общей выживаемости – 14 месяцев (10,7–17,4 месяца) и опухолево-специфической – 16 месяцев (11,9–20,1 месяца). У больных с частичным ответом на терапию медиана до прогрессирования заболевания была равна десяти месяцам (7,6–12,4 месяца), у пациентов со стабилизацией процесса – семь месяцев (5,7–8,3 месяца). Побочные эффекты связаны в основном с приемом дексаметазона. Так, у десяти (26,3%) больных периодически отмечалась гипергликемия – максимальный уровень глюкозы в крови 8,8 ммоль/л. У 12 (31,6%) пациентов наблюдалась отечность лица. Все нежелательные явления терапии были купированы снижением дозы дексаметазона. У шести (15,8%) больных отмечены жалобы на дискомфорт в области эпигастрия, которые были купированы назначением антацидов и панкреатических ферментов.

Авторы сделали вывод, что терапия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации приводит к объективному противоопухолевому эффекту более чем у 80% больных. Лечение хорошо переносится пациентами и не ассоциировано с серьезными побочными эффектами [8].

Эффективность применения аналогов соматостатина продемонстрирована и в крупных рандомизированных исследованиях. Так, в исследовании II фазы, включавшем 38 больных КРРПЖ, сравнивали эффективность химиотерапии эстрамустином в комбинации с этопозидом и эффективность терапии аналогом соматостатина ланреотидом в комбинации с дексаметазоном. В группу

химиотерапии включено 20 пациентов. Эстрамустин назначали в дозе 140 мг три раза в сутки, этопозид – в дозе 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной гормональной терапии – 18 больных – применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхидэктомию в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующей титрацией дозы, а также ланреотид в дозе 30 мг каждые две недели. Было показано, что эффективность терапии в двух группах существенно не различалась. Так, снижение уровня ПСА > 50% от исходного отмечено у восьми (44%) больных в группе комбинированной гормональной терапии и у девяти (45%) пациентов в группе химиотерапии ($p > 0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30 и 29% больных соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий степени выраженности болевого синдрома и физической активности в группах также не отмечено. Медиана общей выживаемости составила 18 и 18,8 месяца соответственно, медиана безрецидивной выживаемости – четыре и шесть месяцев соответственно ($p > 0,05$). В группе комбинированной гормональной терапии наиболее частым побочным эффектом была транзиторная гипергликемия – 22% больных. В группе химиотерапии – гематологическая токсичность – 80% больных. Сделан вывод, что комбинированная терапия с использованием аналога соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности химиотерапии, однако первая обладает меньшей токсичностью и лучше переносится больными [9].

В другом рандомизированном исследовании оценивали эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг один раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг



один раз в 28 дней и монотерапии зометой в дозе 4 мг один раз в 28 дней. В исследование было включено 38 больных в возрасте $78,8 \pm 6,8$ года. В группу комбинированной терапии рандомизировано 20 больных, в группу монотерапии зометой – 18. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида была более эффективной, чем монотерапия зометой. Так, снижение уровня ПСА $> 50\%$ от исходного уровня отмечено у 13 (65%) больных в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила семь месяцев в группе комбинированной терапии и один месяц в группе монотерапии ($p < 0,0001$), общей выживаемости – 12 и девять месяцев ($p = 0,0027$), опухолево-специфической – 16 и девять месяцев ($p = 0,0005$) соответственно. Медиана противоболевого эффекта была также достоверно выше в группе комбинированной терапии – более 14 месяцев против четырех ($p = 0,00001$) [10].

Октреотид

В России хорошо изученным аналогом соматостатина является препарат октреотид. Для лечения больных КРРПЖ в клинической практике используют пролонгированную депо-форму препарата в стартовой дозе 20 мг, которую вводят внутримышечно один раз в 28 дней.

В наиболее крупном российском исследовании оценивалась эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ. Пациенты были распределены на две группы. В первую группу включили 36 больных бессимптомным КРРПЖ, не получавших химиотерапию. Средний возраст больных данной группы составил $68,8 \pm 7,7$ года, уровень ПСА – $120,3 \pm 200,9$ нг/мл. Мест-

нораспространенный РПЖ (Т3-Т4N0M0) диагностирован у трех (8,3%) больных, лимфогенно-диссеминированный (N1M0) – у четырех (11,1%) и метастатический (N0-1M1) – у 29 (80,6%) пациентов. Во вторую группу вошли 30 больных гормонально-рефрактерным РПЖ, у которых наблюдалось прогрессирование процесса после химиотерапии доцетакселом. Средний возраст пациентов – $66,3 \pm 5$ лет, уровень ПСА – $414,5 \pm 801,4$ нг/мл. Стадия Т3-Т4N0M0 верифицирована у пяти (16,7%) больных, N1M0 – у одного (3,3%) и N0-1M1 – у 24 (80%) пациентов. Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,18$) и клинической стадии заболевания ($p > 0,05$). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p = 0,0014$).

Больные в обеих группах получали Октреотид-депо в дозе 20 мг внутримышечно один раз в 28 дней в комбинации с пероральным приемом дексаметазона в дозе 4 мг ежедневно (дозу дексаметазона снижали каждый месяц на 1 мг). При этом андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхидэктомия) была продолжена. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания (увеличение размеров метастатических очагов, или появление новых, или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в первой группе проведено $6,8 \pm 3,3$ курса (от одного до 15 курсов) терапии октреотидом, во второй – $5,9 \pm 3,3$ (от двух до 16). Медиана до прогрессирования заболевания составила семь месяцев (2–13 месяцев) и пять месяцев (1–10 месяцев) соответственно ($p = 0,43$). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у восьми (26,7%) больных соответственно ($p = 0,29$). У шести (16,7%) больных, не получавших химиотерапию, и у двух (6,7%) пациентов после химиотерапию отмечено снижение уровня ПСА $\geq 80\%$

Действие аналогов соматостатина направлено на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ведущую роль в андроген-независимом пути активации андрогенного рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ

($p = 0,22$). Медиана до биохимического прогрессирования – семь месяцев (2–13 месяцев) и пять месяцев (1–10 месяцев) соответственно ($p = 0,43$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА $< 50\%$) и прогрессирование заболевания (рост ПСА) отмечены у 15 (41,7%) и семи (19,4%) больных первой группы и у 16 (53,3%) и шести (20%) больных второй группы ($p > 0,05$). Прием октреотида не сопровождался серьезными побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у трех пациентов [11, 12].

В другом исследовании терапия проводилась по аналогичной схеме: Октреотид-депо в комбинации с дексаметазоном. Участвовало 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение болевого синдрома наблюдалось у 80% пациентов. Медиана до прогрессирования заболевания составила восемь месяцев. Было показано, что данный режим терапии отличается удовлетворительной переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов. По этой причине применение пролонгированных депо-форм октреотида в комбинации с дексаметазоном особенно оправданно у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом [13]. Обзор литературы, где рассматривается эффективность про-



лонгированных форм октреотида в клинической практике, показал, что данный метод терапии актуален у больных КРРПЖ [14, 15].

Заключение

Терапия, направленная на ингибирование андроген-незави-

симого пути активации андрогенного рецептора, в основе которого лежит блокирование ИФР-1, является эффективной и безопасной у больных КРРПЖ. Применение аналогов соматостатина в комбинации с дексаметазоном возможно у больных,

прогрессирующих на фоне андроген-депривационной терапии, как до, так и после проведения цитотоксического лечения. Данный режим лечения характеризуется удовлетворительной переносимостью, эффективностью и низкой токсичностью. ☺

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
2. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы // Онкоурология. 2007. № 3. С. 57–62.
3. European Association of Urology Guidelines. 2014.
4. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.
5. Pollak M.N., Schally A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1998. Vol. 217. № 2. P. 143–152.
6. Bogden A.E., Taylor J.E., Moreau J.P., Coy D.H. Treatment of R-3327 prostate tumors with a somatostatin analogue (somatuline) as adjuvant therapy following surgical castration // Cancer Res. 1990. Vol. 50. № 9. P. 2646–2650.
7. Verhelst J., De Longueville M., Ongena P. et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment // Acta Urol. Belg. 1994. Vol. 62. № 1. P. 83–88.
8. Koutsilieris M., Mitsiades C.S., Bogdanos J. et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. № 13. P. 4398–4405.
9. Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D. et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study // Urology. 2004. Vol. 63. № 1. P. 120–125.
10. Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D. et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // Anticancer Res. 2006. Vol. 26. № 5B. P. 3693–3700.
11. Alekseev B.Y., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy // Eur. Ur. 2010. Vol. 9. № 2.
12. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормон-рефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии // Материалы V конгресса онкоурологов. М., 2010. С. 5–6.
13. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.
14. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонрефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 2. С. 85–88.
15. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 19. Вып. 2. Онкология, гематология и радиология. С. 22–26.

New opportunities for therapy of patients with castration-resistant prostate cancer

A.N. Andrianov, A.S. Kalpinsky, A.A. Krashennnikov, N.V. Vorobyov

P.A. Gertsen Moscow research oncology institute

Contact person: Andrey Nikolayevich Andrianov, andrianov@me.com

It is known that chemotherapy or second-line hormonal therapy may be used in case of progressing prostate cancer or development of castration-resistant prostate cancer. However, many therapeutic regimens become ineffective after administering hormone therapy. Under such circumstances, somatostatin analogues may be a solution to treat the disease. They act by inhibiting androgen-independent activation of androgen receptor via blocking Insulin-like growth factor 1. Here, there was shown that somatostatin analogues combined with dexamethasone may be used both before and after cytotoxic treatment in patients with prostate cancer progressing upon administration of androgen-deprivation therapy, and such regimen is satisfactorily tolerated and less toxic.

Key words: castration-resistant prostate cancer, Insulin-like growth factor 1, somatostatin analogue, octreotide

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



www.rosoncoweb.ru



Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина

Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций

И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Петухова, irinapet@list.ru

Дорипенем – антибиотик группы карбапенемов. Применяется в лечении тяжелых госпитальных инфекций, а также инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами. У онкологических больных он используется для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную. В статье представлены данные глобальных *in vitro* исследований чувствительности микроорганизмов, включая синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*), ацинетобактер *Acinetobacter* и др., к дорипенему и результаты клинических испытаний препарата. Обсуждаются подходы к преодолению резистентности микроорганизмов с использованием пролонгированной инфузии дорипенема, а также переносимость антибиотика и фармакоэкономические данные.

Ключевые слова: госпитальные инфекции, мультирезистентные микроорганизмы, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, дорипенем

Онкологические больные представляют группу риска в отношении развития тяжелых госпитальных инфекций, в том числе инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами. Для лечения подобных инфекций используют препараты группы карбапенемов. Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метил-карбапенем. Он появился на фармацевтическом рынке России в 2008 г. Препарат обладает высокой *in vitro*

и *in vivo* активностью в отношении широкого спектра аэробных грамположительных (Грам (+)) и грамотрицательных (Грам (-)) микроорганизмов и анаэробов. В настоящее время наблюдается рост потребности в карбапенемах в связи с увеличением количества энтеробактерий, резистентных к цефалоспорином третьего поколения в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) [1]. Активность карбапенемов в отно-

шении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов позволяет существенно улучшить результаты лечения больных с подобными инфекциями. Известно, что при бактериемиях, вызванных БЛРС-продуцентами, смертность в результате неадекватной терапии в 1,85 раза превосходит таковую у пациентов с бактериемиями, вызванными энтеробактериями, не продуцирующими БЛРС [2].

Исследования антимикробной активности дорипенема *in vitro*

Глобальные исследования активности дорипенема *in vitro* (2003–2007), проведенные на более чем 130 000 штаммах микроорганизмов, включая 80 485 Грам (+) изолятов, продемонстрировали высокую активность препарата в отношении метициллинчувствительных золотистых и коагулазонегативных стафилококков, пневмококков, бета-гемолитических и зеленящих стрептококков и умеренную активность в отношении *Enterococcus faecalis* [3]. При этом минимальные ингибирующие концентрации (МИК) дорипенема для Грам (+) кокков были в два – четыре раза ниже таковых меропенема. Кроме того, подобно имипенему и в отличие от меропенема дорипенем был активен в отношении *E. faecalis*. В работе R.N. Jones и соавт. (2009) также была показана активность дорипенема в отноше-



нии редко выделяемых Грам (+) бактерий (*Aerococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp. и др.), которые могут вызывать инфекции у иммунокомпрометированных больных [4].

При этом активность дорипенема (так же как и других карбапенемов) не распространяется на метициллинрезистентные стафилококки и *E. faecium*.

Высокой активностью обладает дорипенем в отношении Грам (-) микроорганизмов, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и другие энтеробактерии. На материале 36 614 штаммов энтеробактерий, выделенных в 60 медицинских центрах в 2000–2007 гг., чувствительность к дорипенему *in vitro* составляла 98,7%, а среди БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae*, *E. coli* и *Proteus mirabilis* – 94,3% [5].

Исследование М. Castanheira и соавт. (2009) подтвердило высокую активность дорипенема в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и умеренную активность в отношении *Acinetobacter* и других редких неферментирующих Грам (-) микроорганизмов (*Alcaligenes* spp., *Achromobacter* spp., *Burkholderia* spp. и др.). При этом дорипенем был в два раза активнее имипенема: в 77,2% случаев было показано воздействие на *Pseudomonas aeruginosa* при значениях МИК ≤ 2 мкг/мл [6].

Совокупный анализ чувствительности анаэробных микроорганизмов к дорипенему не выявил различий его активности в отношении анаэробов в сравнении с активностью меропенема, имипенема и эртапенема [7].

Однако следует отметить, что не все анаэробные микроорганизмы чувствительны к карбапенемам, к таким исключениям, например, относятся *Stenotrophomonas maltophilia* и *Chryseobacterium* spp. Кроме того, увеличивается количество Грам (-) аэробных микроорганизмов с пониженной чувствительностью к препаратам этой группы, включая дорипенем.

Активность дорипенема в отношении *P. aeruginosa* и ее мультирезистентных вариантов

В последние годы наблюдается рост числа штаммов мультирезистентной *P. aeruginosa*. Так, в США 36% изолятов, полученных при вентилятор-ассоциированных пневмониях (ВАП), и 45% изолятов, полученных при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), являются мультирезистентными [8].

В Бразилии было проведено исследование *in vitro* карбапенемов. Его результаты показали высокую частоту резистентности *P. aeruginosa* к имипенему (53,1%) и меропенему (44,5%). Дорипенем продемонстрировал МИК₅₀, равные 16 мкг/мл, в отношении имипенемрезистентных *P. aeruginosa* и ингибировал большее число имипенемрезистентных *P. aeruginosa* (10,5%) при МИК ≤ 4 мкг/мл, чем меропенем (0,0%), то есть сохранял активность против имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* [9].

В работе S. Mushtaq и соавт. отмечено, что чувствительность имипенем- и меропенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* (МИК ≥ 8 мкг/мл) к дорипенему при МИК дорипенема ≤ 4 мкг/мл сохранялась у 32,4 и 48,7% штаммов соответственно [10].

В Японии Т. Fujimura и соавт. провели исследование *in vitro*, которое продемонстрировало способность дорипенема предотвращать появление резистентных мутантов *P. aeruginosa* на материале 694 штаммов, выделенных из дыхательных (48,6%) и мочевых (22,5%) путей. Работа проводилась в 23 медицинских учреждениях с 1992 по 2004 г. Частота выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* в среднем составляла для дорипенема 7,1%, меропенема 11,7%, имипенема 19,9%, цефтазида 16,7%, цефепима 12,8%, пиперациллина-тазобактама 13,4%, тобрамицина 13,8%, амикацина 5,8% и ципрофлоксацина 21,2%. При этом частота выделения имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* варьировала от

8,8 (1992) до 34,4% (2002), меропенемрезистентных штаммов – от 6,9 до 15,6% соответственно. Резистентность *P. aeruginosa* к дорипенему в течение 12 лет не превышала 10% [11].

Этими же авторами был проведен анализ активности дорипенема в отношении цефтазидимрезистентных (МИК ≥ 32 мкг/мл, n = 116) и имипенемрезистентных (МИК ≥ 16 мкг/мл, n = 138) штаммов *P. aeruginosa*. От 44,0 до 50,8% цефтазидимрезистентных штаммов были чувствительны к трем карбапенемам. При этом чувствительность к дорипенему была наибольшей (50,8%). В то же время 44,2–51,4% имипенемрезистентных штаммов были чувствительны к дорипенему, цефтазидиму и цефепиму. К меропенему были чувствительны лишь 25,4% имипенемрезистентных штаммов, что являлось наихудшим показателем среди протестированных препаратов [11].

Различия в резистентности синегнойной палочки к трем карбапенемам могут быть объяснены пониженной чувствительностью штаммов *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. К дорипенему штаммы *P. aeruginosa* могут быть резистентны только при наличии двух (а не одного!) факторов: потеря порина OprD и нарушение работы эффлюксных помп. Это уменьшает вероятность возникновения резистентности при терапии дорипенемом [10, 12].

Кроме того, есть данные, что карбапенемы в разной степени способны предотвращать рост карбапенемрезистентных мутантов *P. aeruginosa*. Так, при добавлении в агар дорипенема в концентрации 1/2 или 1/4 МИК рост мутантных колоний *P. aeruginosa* в каждой клеточной генерации составлял 10^{-9} в отличие от имипенема и меропенема, для которых этот показатель был в 10–100 раз выше (от 10^{-7} до 10^{-9}) [12].

Эти данные подтверждаются клиническим исследованием, в котором оценивалась эффективность дорипенема в лечении ИМП. Было показано, что неэффективность

ОНКОЛОГИЯ



лечения (отсутствие эрадикации возбудителя инфекции) чаще была связана с заменой первоначально-го изолята другим микроорганизмом (в 65% случаев), нежели с развитием резистентности [13].

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, за три года (2011–2013) частота выявления штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к меропенему и имипенему, составила 26 и 39% соответственно (неопубликованные данные). Учитывая, что дорипенем в клинике практически не использовался, можно предположить, что частота выделения резистентных к дорипенему синегнойных палочек не будет превышать (а скорее будет ниже) указанных выше показателей.

Активность дорипенема в отношении *A. baumannii* и других мультирезистентных микроорганизмов

В последние десять лет *A. baumannii* стал одним из ведущих возбудителей нозокомиальной инфекции [14].

Как и другие карбапенемы, дорипенем обладает лишь умеренной активностью в отношении этого микроорганизма. Так, в исследовании М. Castanheira и соавт. (2009) имипенем проявлял более высокую активность по сравнению с меропенемом и дорипенемом (в 69,4% случаев для *Acinetobacter* spp. и 64,1% для *A. baumannii* МИК₅₀ имипенема составлял 1 мкг/мл). МИК₅₀ для дорипенема и меропенема были эквивалентны и составляли 2 мкг/мл [3]. В то же время в исследовании *in vitro*, проведенном S.X. Dong и соавт. (2012), активность этих трех карбапенемов была одинаковой: чувствительны к дорипенему, имипенему и меропенему были 56, 60 и 60% штаммов соответственно при МИК₅₀ меньше 0,5 мкг/мл [15].

Как показывает статистика, среди *Acinetobacter* наблюдается увеличение числа мультирезистентных штаммов. Причиной резистентности к карбапенемам, как правило, является продукция металло-бета-лактамаз группы VIM,

карбапенемаз групп KPC и OXA [1]. Однако дорипенем может обладать активностью в отношении некоторых мультирезистентных штаммов *Acinetobacter* из-за его относительной стабильности под действием некоторых карбапенемаз.

В частности, в исследовании А.М. Somily и соавт. (2012) у мультирезистентных штаммов *A. baumannii* резистентность к дорипенему была наименьшей по сравнению с имипенемом и меропенемом – 77,4 против 90,5 и 90,5% соответственно [16]. А в исследовании S. Marti и соавт. (2009) было показано, что 19 мультирезистентных *A. baumannii* изолятов, имеющих ген bla_{OXA-24}, были резистентны к этим трем карбапенемам (МИК ≥ 8 мкг/мл), среди 12 изолятов *A. baumannii*, имеющих ген bla_{OXA-58} и резистентных к дорипенему, было 33%, а резистентных к имипенему и меропенему – 100% [17].

Способы преодоления резистентности микроорганизмов при лечении дорипенемом

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования показали, что доза дорипенема 500 мг три раза в сутки у больных с нормальной функцией почек эффективна в отношении Грам (-) бактерий при МИК ≤ 1 мкг/мл. Для лечения инфекций, вызванных возбудителями с более высокими значениями МИК (2–8 мкг/мл), необходимы пролонгированные инфузии препарата [18].

Так, четырехчасовая инфузия дорипенема увеличивает время, в течение которого концентрация препарата в крови превосходит значение МИК – критический параметр для бета-лактамов антибиотиков. Это способствует повышению терапевтических возможностей дорипенема в отношении мультирезистентных Грам (-) бактерий.

Еще одним способом преодоления резистентности является комбинированная терапия. В условиях *in vitro* у животных в отношении

P. aeruginosa была продемонстрирована эффективность комбинации дорипенема с другими препаратами, такими как левофлоксацин, амикацин и колистиметат натрия (препарат Колистин). Е-тест показал, что комбинация дорипенема с амикацином, Колистином или левофлоксацином имела синергичный или аддитивный эффект в 67, 31 и 21% случаев соответственно [19].

Появление мультирезистентных, карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* побудило к изучению эффективности терапии сразу двумя карбапенемами. Примером подобного подхода является сочетанное использование четырехчасовой инфузии высоких доз дорипенема (по 2 г три раза в сутки) (фармакодинамически оптимизированный режим) и стандартной часовой инфузии эртапенема в дозе 1 г один раз в сутки. Эффективность данного подхода была продемонстрирована *in vitro* и у иммунокомпрометированных мышей [20].

Клиническая эффективность дорипенема

Широкий спектр применения и активность дорипенема были показаны в ряде клинических исследований III фазы при интраабдоминальной инфекции (ИАИ), госпитальной (нозокомиальной) пневмонии (включая ВАП) и осложненных ИМП [21–26] (таблица).

С. Lucasti и соавт. (2008) сравнили эффективность дорипенема (часовая инфузия) и меропенема (стандартный режим) при ИАИ. Длительность лечения составила 5–14 дней. По его окончании пациентов перевели на пероральную терапию амоксициллином-клавуланатом. Частота клинического излечения в группах дорипенема и меропенема составила 85,9 и 85,3% соответственно. Смертность больных была невысокой – 2,1 против 3,0% соответственно [21].

Аналогичные результаты были получены в 2006 г. О. Malafaia и соавт. Как и в работе С. Lucasti и соавт.,



Таблица. Исследования дорипенема в клинических испытаниях III фазы

Исследование	Вид инфекции	Дорипенем	Препарат сравнения	Кол-во больных в группах дорипенема/препарата сравнения
К. Naber и соавт. (2007)	Осложненные ИМП	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Левифлоксацин в дозе 250 мг внутривенно один раз в сутки	286/266
О. Malafaia и соавт. (2006)	Осложненные ИАИ	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Меропенем в дозе 1 г три раза в сутки	192/192
С. Lucasti и соавт. (2008)	Осложненные ИАИ	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Меропенем в дозе 1 г три раза в сутки	163/156
А. Rea-Neto и соавт. (2008)	Госпитальная пневмония	В дозе 500 мг каждые 8 часов, часовая инфузия	Пиперациллин-тазобактам в дозе 4,5 г четыре раза в сутки	134/119
J. Chastre и соавт. (2008)	ВАП	В дозе 500 мг каждые 8 часов, четырехчасовая инфузия	Имипенем в дозе 500 мг четыре раза в сутки или 1 г три раза в сутки	126/122
М.Н. Kollef и соавт. (2012)	ВАП	В дозе 1000 мг каждые 8 часов, четырехчасовая инфузия (фиксированный семидневный курс)	Имипенем в дозе 1 г три раза в сутки, часовая инфузия (фиксированный десятидневный курс)	115/112

дорипенем показал большую эффективность, нежели меропенем. Клинический эффект наблюдался у 83,3 против 83,0% больных при применении дорипенема и меропенема соответственно. Смертность также была невысокой – 3,3 и 4,7% соответственно [22].

Эффективность действия дорипенема и левифлоксацина при осложненных ИМП и пиелонефрите исследовал К. Naber и соавт. (2007). После внутривенного введения девяти доз препарата больные в обеих группах переводили на пероральный прием левифлоксацина. Длительность лечения в общем составляла десять дней. Эффективность терапии дорипенемом и левифлоксацином – 95,1 против 90,2% соответственно [23]. В исследовании А. Rea-Neto и соавт. (2008) сравнивалась эффективность дорипенема и пиперациллина-тазобактама у больных госпитальной (нозокомиальной) пневмонией. В соответствии с протоколом при выделении у больных метициллинрезистентного стафилококка добавлялся ванкомицин, а при выделении *P. aeruginosa* – амикацин. Эффективность лечения в группах дорипенема и пиперациллина-тазобактама составила 81,3 и 79,8% соответственно. Умерли по разным причинам 13,8 и 14,6% больных соответственно [24].

Эффективность дорипенема при ВАП исследовали J. Chastre и соавт. (2008). В отличие от имипенема дорипенем вводился больным в течение 4 часов. Клиническая эффективность при применении дорипенема составила 68,3 против 64,2%, а при выделении *P. aeruginosa* – 80,0% для дорипенема и 42,9% для имипенема соответственно. Смертность составила 10,8 и 9,5% в группах дорипенема и имипенема соответственно [25]. Таким образом, два крупных рандомизированных клинических исследования госпитальной пневмонии (включая ВАП) продемонстрировали эффективность дорипенема, не уступающую эффективности препарата сравнения.

Позднее было проведено несколько исследований дорипенема, включавших в том числе больных госпитальной пневмонией. Так, в исследовании PROUD (Prospective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region – проспективное исследование характера применения дорипенема в Азиатско-Тихоокеанском регионе) 216 больных госпитальной пневмонией, включая ВАП, а также с осложненными ИАИ и осложненными ИМП получали дорипенем. У 39 больных (27,7%) исходно была диагностирована бактериемия. Основными возбудителями

были *A. baumannii* (30,5%), *E. coli* (21,3%), *K. pneumoniae* (21,3%), *P. aeruginosa* (20,6%). Некоторые больные имели более одного возбудителя. В 86,6% случаев дорипенем использовался в монотерапии. В 62% случаев дорипенем являлся второй линией лечения. Средняя продолжительность лечения дорипенемом составляла 7,9 дня. Клиническое излечение отмечено у 86,7 из 165 оцениваемых больных. Эффект был наилучшим при ИАИ (93,9%) и наихудшим при ВАП (79,6%). Смертность от разных причин составила 22,7% [27].

Фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование дорипенема у больных ВАП было проведено J. Suter и соавт. (2012). Условием включения пациентов в исследование являлось проведение искусственной вентиляции легких более 48 часов и клиническое подозрение на ВАП. Сравнивалась эффективность однократной и четырехчасовой инфузии дорипенема в дозе 0,5 г каждые 8 часов. Препарат вводился в течение десяти дней. Было отмечено, что первичной детерминантой терапевтической эффективности является концентрация препарата в жидкости эпителиальной выстилки легких. Часовая инфузия дорипенема в дозе 0,5 г каждые 8 часов оказывала эффект в отношении Грам (-) бактерий,



для которых МИК дорипенема не превышал 1 мкг/мл. А при инфекциях, вызванных возбудителями, требующими более высоких МИК (до 8 мкг/мл), активна была только четырехчасовая инфузия препарата в дозе 1 г каждые 8 часов [28].

Однако клиническое исследование, изучавшее эффективность высоких разовых доз (1000 мг) дорипенема, вводимых в течение 4 часов (7 дней), у больных ВАП по сравнению со стандартной инфузией имипенема в дозе 3 г в сутки (10 дней), было досрочно прекращено, так как промежуточный анализ выявил более низкую эффективность (45,6 против 56,8%) и более высокую смертность от разных причин (21,5 против 14,8%) в группе дорипенема, хотя различия были статистически недостоверны в обоих случаях [26]. Скорее всего такой результат был получен из-за дисбаланса в характеристиках больных в двух группах (несмотря на рандомизацию) в пользу имипенема, повышенного почечного клиренса у некоторых пациентов, более короткого (фиксированная длительность) курса лечения дорипенемом (7 против 10 дней), недостаточного для лечения инфекции, вызванной синегнойной палочкой и ацинетобактером. Авторы сделали вывод, что лечение ВАП, вызванной неферментирующими Грам (-) микроорганизмами, должно быть более длительным. Дополнительного изучения требует также использование пролонгированной инфузии антибиотиков при ВАП [28].

Метаанализ четырех клинических исследований дорипенема III фазы в сравнении с другими препаратами при ИАИ и госпитальной пневмонии, включая ВАП, вызванных *P. aeruginosa*, показал, что частота клинического эффекта при ИАИ была сходной и составляла 78,7 и 74,3% соответственно, а при лечении госпитальной пневмонии и ВАП дорипенемом лучшие результаты лечения были показаны в группе препаратов сравнения (59,6 против 32,8%, $p < 0,05$). Взвешенные различия

в частоте достижения клинического эффекта среди всех больных были в пользу дорипенема –16% (95%-ный доверительный интервал -3,1– -29) [29].

Безопасность дорипенема

Исследования III фазы клинических испытаний показали, что наиболее распространенные побочные эффекты дорипенема наблюдаются со стороны ЖКТ (тошнота – 1,1–12% случаев, диарея – 1,0–11%, рвота –1,5–6,6%), печени – повышение активности печеночных ферментов (1,0–4,6%), также возможны развитие аллергических реакций (1–5% случаев), головные боли (2,1–16,0%), анемия (2,0–10,0%), флебиты (1,3–8%), бессонница (3,7%) [7].

Судороги, которые могут осложнять лечение любым карбапенемом, в пяти исследованиях дорипенема III фазы наблюдались лишь у трех больных, причем у пациентов, имевших факторы риска (субарахноидальное кровоизлияние, наличие эпилепсии в анамнезе) [7]. Однако ранее в исследовании *in vivo* при сравнении судорожной активности различных бета-лактамов дорипенем в дозе 400 мг/кг не вызывал изменений у крыс при электроэнцефалографии [30]. Все это позволяет утверждать, что дорипенем обладает более слабым проконвульсивным действием по сравнению с имипенемом или меропенемом.

Дозирование дорипенема

Стандартная доза дорипенема составляет 0,5 г три раза в сутки, вводится внутривенно в течение часа. Как уже отмечалось, в случае с резистентными микроорганизмами у ряда больных предпочтительно использовать четырехчасовую инфузию более высоких разовых доз препарата (1 г три раза в сутки). Федеральное агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) США не рекомендовало увеличивать дозы дорипенема. Однако Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines

Agency – ЕМА) в письме от 21 июня 2012 г. сделало заключение, согласно которому положительный эффект при применении дорипенема перевешивает риск осложнений [31]. Подробно остановившись на досрочно прерванном исследовании препарата при ВАП, ЕМА сделало вывод, что, по-видимому, меньшая длительность лечения дорипенемом (7 против 10 дней) была главным фактором, обусловившим худшие результаты (разница статистически недостоверна) лечения дорипенемом у такого тяжелого контингента больных, в том числе имевших инфекции, вызванные мультирезистентными микроорганизмами. Надо отметить, что ранее безопасность более высокой дозы дорипенема была подтверждена данными исследований примерно у 500 больных [31].

Было сделано также заключение, что введение дорипенема 1 г каждые 8 часов в виде четырехчасовой инфузии может рассматриваться как вариант лечения у пациентов с повышенным почечным клиренсом (при котором возможна неэффективность антибиотика в связи с субтерапевтическими концентрациями) и/или с инфекциями, вызванными резистентными Грам (-) возбудителями, такими как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Кроме того, 10–14-дневное лечение дорипенемом обычно требуется пациентам с госпитальной пневмонией, а у больных с синегнойной или ацинетобактерной инфекцией длительность лечения должна приближаться к верхнему значению данного временного интервала. У больных с инфекциями, вызванными неферментирующими Грам (-) микроорганизмами, необходимо рассмотреть включение в схему лечения аминогликозида [31].

Фармакоэкономическое обоснование использования дорипенема

На основании совокупного анализа двух проспективных рандомизированных многоцентровых исследований дорипенема у пациентов с ВАП T. Kongnakorn

Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

2–5 сентября 2014 г.

г. Ялта, ул. Дражинского, д. 50,
отель «Ялта Интурист»

В программе медицинского конгресса конференции для врачей следующих специальностей:

кардиологов, неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, пульмонологов, ревматологов, оториноларингологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, офтальмологов, анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, врачей КЛД, неонатологов, реабилитологов, хирургов.



На мероприятии планируются конференции, круглые столы, мастер-классы, выставочная экспозиция

Основные темы конгресса

Актуальные вопросы эндокринологии, рациональная антимикробная терапия внебольничных инфекций дыхательных путей, новости медицинской техники, интенсивная терапия: сегодня и завтра, актуальные вопросы урологии, современные аспекты акушерства и гинекологии, управление в сфере здравоохранения, актуальные вопросы психиатрии, современные аспекты неонатологии и педиатрии, актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии, современная офтальмология, клиническая лабораторная диагностика – современные возможности, современные аспекты гастроэнтерологии, актуальные вопросы терапии и кардиологии, актуальные вопросы инфектологии.

В конгрессе примут участие 500 специалистов в области медицины:

- главные врачи, руководители структурных подразделений и практикующие врачи лечебно-профилактических и амбулаторно-поликлинических учреждений
- руководители и представители санаторно-курортных и оздоровительных учреждений, ведущие специалисты в области курортной и восстановительной медицины, реабилитации, лечебной физкультуры
- руководители и специалисты научных центров, научно-исследовательских институтов, образовательных учреждений
- российские и зарубежные компании, представляющие медицинское оборудование, фармацевтические препараты, медицинские изделия и технологии

Организатор: Министерство здравоохранения Республики Крым, Управление здравоохранения г. Севастополя

Официальные партнеры: журнал «Hi + Med. Высокие технологии в медицине», журнал «Медицинский форум»

Информационный партнер: специализированный журнал «МЕДИЦИНА»

Технический организатор: Группа компаний «МЕДФОРУМ»

МЕДФОРУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

Контакты: 7 (495) 234-07-34 доб. 181, m.osadskaja@webmed.ru



и соавт. (2010) разработали фармакоэкономическую модель из расчета на 10 000 пациентов. При этом оценивались ответ на лечение, смертность больных, длительность стационарного лечения и нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких, частота развития резистентности *P. aeruginosa*. Показано, что в группе дорипенема затраты на лечение были меньше таковых в группе имипенема в среднем на 7 000 долл. США в основном за счет сокращения длительности стационарного лечения [32]. В российском фармакоэкономическом исследовании сравнивали дорипенем с имипенемом и меропенемом в лечении ВАП [33].

Фармакоэкономический анализ был проведен с использованием метода минимизации затрат. Было выявлено, что суммарные затраты на лечение в группе дорипенема были в 1,2–1,4 раза ниже, чем затраты на лечение в группе меропенема. Экономия составляет от 1,7 до 3,5 млн руб. на 100 пролеченных пациентов независимо от стоимости меропенема в регионах.

Вывод

Во многих странах, в том числе в России, дорипенем одобрен для лечения не только осложненных ИАИ и ИМП, но и госпитальной пневмонии, включая ВАП. В клинических исследованиях при назначении по этим показаниям

дорипенем продемонстрировал безопасность и эффективность. Дорипенем обладает высокой *in vitro* активностью против большинства Грам (+) и Грам (-) возбудителей инфекции, низким потенциалом селекции резистентных микроорганизмов, хорошей переносимостью и низким судорожным потенциалом. Дорипенем может использоваться как в эмпирической терапии указанных состояний, так и для целенаправленной эрадикации мультирезистентных возбудителей. Препарат показан пациентам с тяжелыми госпитальными инфекциями, полимикробными и резистентными инфекциями, которые часто отмечаются у онкологических больных. ☺

Литература

1. Livermore D.M. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 455–458.
2. Schwaber M.J., Carmely Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 60. № 5. P. 913–920.
3. Fritsche T.R., Sader H.S., Stillwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent Gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003–2007) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 440–446.
4. Jones R.N., Bell J.M., Sader H.S. *et al.* In vitro potency of doripenem tested against an international collection of rarely isolated bacterial pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 434–439.
5. Mendes R.E., Rhomberg P.R., Bell J.M. *et al.* Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 415–425.
6. Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009. Vol. 63. № 4. P. 426–433.
7. Matthews S.J., Lancaster J.W. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic // *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. № 1. P. 42–63.
8. Kallen A.J., Hidron A.I., Patel J., Srinivasan A. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008 // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010. Vol. 31. № 5. P. 528–531.
9. Gales A.C., Azevedo H.D., Cereda R.F. *et al.* Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian study // *Braz. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 513–520.
10. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. № 8. P. 3086–3092.
11. Fujimura T., Anan N., Sugimori G. *et al.* Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 34. № 6. P. 523–528.
12. Sakyō S., Tomita H., Tanimoto K. *et al.* Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem // *J. Antibiot. (Tokyo).* 2006. Vol. 59. № 4. P. 220–228.
13. Davies T.A., Shang W., Redman R. *et al.* Genotyping of gram-negative uropathogens isolated pre- and post-treatment from subjects in a doripenem clinical trial for complicated urinary tract infections. WPCCID, 2008.
14. Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных // *Сибирский онкологический журнал.* 2011. № 6. С. 14–18.
15. Dong S.X., Wang J.T., Chang S.C. Activities of doripenem against nosocomial bacteremic drug-resistant Gram-negative bacteria in a medical center in Taiwan // *J. Microbiol. Immunol. Infection.* 2012. Vol. 45. № 6. P. 459–464.
16. Somily A.M., Absar M.M., Arshad M.Z. *et al.* Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against



- carbapenems, colistin, and tigecycline // Saudi Med. J. 2012. Vol. 33. № 7. P. 750–755.
17. Marti S., Sanchez-Céspedes J., Alba V., Vila J. In vitro activity of doripenem against Acinetobacter baumannii clinical isolates // Int. J. Antimicrob. Agents 2009. Vol. 33. № 2. P. 181–182.
 18. Van Wart S.A., Andes D.R., Ambrose P.G., Bhavnani S.M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009. Vol. 63. № 4. P. 409–414.
 19. He W., Kaniga K., Lynch A.S. et al. In vitro Etest synergy of doripenem with amikacin, colistin, and levofloxacin against Pseudomonas aeruginosa with defined carbapenem resistance mechanisms as determined by the Etest method // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2012. Vol. 74. № 4. P. 417–419.
 20. Wiskirchen D.E., Crandon J.L., Nicolau D.P. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing Klebsiella pneumoniae // Int. J. Antimicrob. Agents. 2013. Vol. 41. № 6. P. 582–585.
 21. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O. et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 5. P. 868–883.
 22. Malafaia O., Umeh O., Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections // Presented at: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 2006.
 23. Naber K., Redman R., Kotey P. et al. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis // Clin. Microbiol. Infect. 2007. Vol. 13. Suppl. 1.
 24. Rea-Neto A., Niederman M., Lobo S.M. et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study // Curr. Med. Res. Opin. 2008. Vol. 24. № 7. P. 2113–2126.
 25. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P. et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36. № 4. P. 1089–1096.
 26. Kollef M.H., Chastre J., Clavel M. et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia // Crit. Care. 2012. Vol. 16. № 6.
 27. Mustafa M., Chan W.M., Lee C. et al. A PROspective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region (PROUD study) // Int. J. Antimicrob. Agents. 2014. Vol. 43. № 4. P. 353–360.
 28. Jaruratanasirikul S., Wongpoowarak W., Kositpantawong N. et al. Pharmacodynamics of doripenem in critically ill patients with ventilator-associated Gram-negative bacilli pneumonia // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. Vol. 40. № 5. P. 434–439.
 29. Jenkins S.G., Fisher A.C., Peterson J.A. et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 12. P. 3029–3036.
 30. Horiuchi M., Kimura M., Tokumura M. et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics // Toxicology. 2006. Vol. 222. № 1–2. P. 114–124.
 31. www.ema.europa.eu.
 32. Kongnakorn T., Mwamburi M., Merchant S. et al. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26. № 1. P. 17–24.
 33. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Фармако-экономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии // Земский врач. 2013. № 1. С. 15–20.

Doripenem in severe hospital infections

I.N. Petukhova, N.V. Dmitriyeva

N.N. Blokhin Russian cancer research center

Contact person: Irina Nikolayevna Petukhova, irinapet@list.ru

Doripenem, a carbapenem antibiotic, is approved for treatment of severe hospital infections including infections induced by multi-resistant microorganisms. In oncologic patients, doripenem is administrated in cases of complicated intra-abdominal and urinary tract infections, nosocomial pneumonia (including ventilator-associated pneumonia). The article presents the results of global in vitro testing of doripenem susceptibility patterns of microorganisms including Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, etc. along with clinical studies data. The authors discuss a new strategy to overcome drug resistance by using prolonged doripenem i.v. infusions, tolerability of doripenem and related pharmaco-economic benefits.

Key words: hospital infections, multi-resistant microorganisms, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, doripenem

Онкология



Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB

В.А. Горбунова

Адрес для переписки: Вера Андреевна Горбунова, veragorbounova@mail.ru

Афатиниб является селективным необратимым ингибитором протеинкиназы рецепторов семейства ErbB. Он блокирует передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. В России афатиниб зарегистрирован в качестве препарата монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутациями EGFR у пациентов, ранее не получавших ингибиторов тирозинкиназы EGFR.

Ключевые слова: рак легкого, ингибитор протеинкиназы рецепторов семейства ErbB, афатиниб, выживаемость без прогрессирования

В США рак легкого (РЛ) является второй по распространенности локализацией среди онкологических заболеваний. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% всех видов рака легкого. При этом 10–15% белого населения и 40% азиатов с НМРЛ имеют мутации EGFR, 90% которых приходятся на Del19 и L858R [1, 2]. В России РЛ в ряду онкологических заболеваний занимает

первое место среди мужчин и девятое среди женщин [3].

Афатиниб

Афатиниб является селективным необратимым ингибитором протеинкиназы рецепторов семейства ErbB. Он блокирует передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста)

(ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4.

Афатиниб под торговым названием Гиотриф зарегистрирован в России в качестве препарата для монотерапии местнораспространенного рака легкого или метастатического НМРЛ с мутацией (мутациями) EGFR у пациентов, ранее не получавших ингибиторы тирозинкиназы EGFR. В Европе препарат зарегистрирован под тем же названием для больных с активирующими мутациями EGFR. В США этот препарат выпущен на рынок под названием Gilotrif. Препарат применяется в первой линии терапии у больных с делецией в экзоне 19 (Del 19) или мутацией L858R в экзоне 21.

Исследование III фазы LUX-Lung 3

Регистрационным для афатиниба стало рандомизированное исследование III фазы LUX-Lung 3. В ходе работы сравнивалось действие афатиниба и цисплатина/пеметрекседа в качестве препаратов первой линии у больных

распространенной аденокарциномой легкого с активирующими мутациями EGFR.

Было рандомизировано 345 больных в соотношении 2:1 в группы терапии афатинибом в дозе 40 мг в сутки перорально или цисплатином в дозе 75 мг/м² и пеметрекседом в дозе 500 мг/м² внутривенно один раз в 21 день до шести циклов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получавших афатиниб (группа А, n = 230), составила 11,1 месяца, у пациентов, получавших цисплатин с пеметрекседом (группа ЦП, n = 115), – 6,9 месяца (отношение рисков (ОР) составило 0,58 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,43–0,78, p = 0,0004) (рис. 1).

Однолетняя выживаемость была достигнута у 47 и 22% пациентов соответственно.

Анализ данных продемонстрировал улучшение показателя ВБП во всех группах, за исключением больных, которые продолжали курить или прекратили курение менее чем за год (79 больных). В данной группе пациентов ОР составило 1,04 (95% ДИ 0,54–1,98). Исследователи оценили показатель ВБП в разных подгруппах. В подгруппе пациентов с курением в анамнезе было выделено три группы: никогда не курившие, курившие < 15 пачко-лет + прекратившие курение менее чем за год до исследования, продолжающие

курить или бывшие курильщики. Поскольку p = 0,09, можно сделать вывод, что улучшение показателя ВБП не связано с наличием/отсутствием в анамнезе курения.

При анализе показателя ВБП в подгруппе больных с мутациями было установлено, что наиболее распространенными мутациями являются мутация Del19 у 170 (49,2%) пациентов и L858R – у 138 (40,0%) пациентов (рис. 2).

В когорте больных с типичными мутациями разница результатов была более выраженной: медиана ВБП в группе А (n = 204) составила 13,6 месяца, в группе ЦП (n = 104) – 6,9 месяца (ОР 0,47 (95% ДИ 0,34–0,65), p < 0,0001) (рис. 3). Различался показатель ВБП и в подгруппе азиатов/не азиатов. В таблице 1 представлены результаты независимой оценки и оценки исследователей.

Таким образом, в регистрационном исследовании LUX-Lung 3 была достигнута конечная цель – улучшение медианы ВБП. В группе пациентов с частыми мутациями (90% всех мутаций EGFR) она составила 13,6 месяца [4, 5].

Приводим выписку из истории болезни пациентки с мутацией Del19, лечившейся афатинибом. Пациентка Д., 58 лет, некурящая. Диагноз: аденокарцинома левого легкого IIIВ стадии.

Декабрь 2009 г. – левосторонняя пульмонэктомия с резекцией перикарда и диафрагмального нерва,

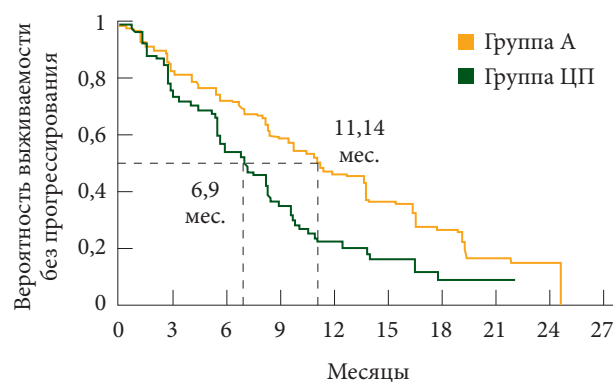


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии афатинибом и цисплатином/пеметрекседом в качестве препаратов первой линии у больных распространенной аденокарциномой легкого с активирующими мутациями EGFR (исследование LUX-Lung 3)

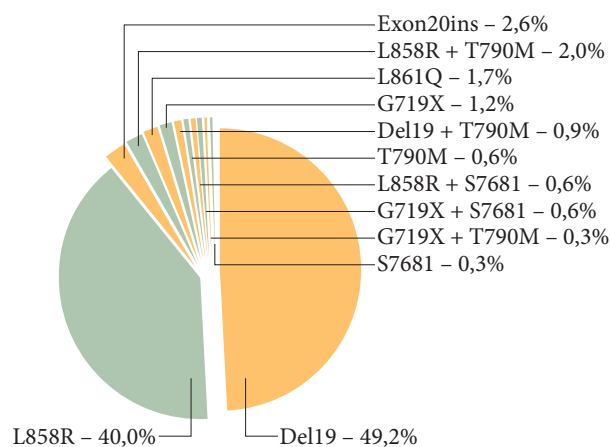


Рис. 2. Мутации, выявленные у пациентов в исследовании LUX-Lung 3

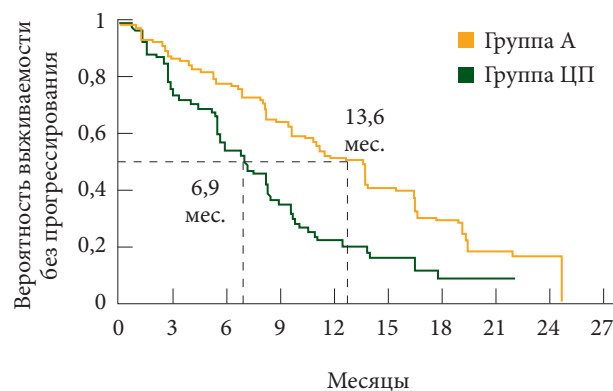


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в подгруппе с частыми мутациями (Del19 и L858R) на фоне терапии афатинибом и цисплатином/пеметрекседом в качестве препаратов первой линии у больных распространенной аденокарциномой легкого (исследование LUX-Lung 3)

Таблица 1. Показатель ВБП на фоне терапии афатинибом по сравнению с цисплатином/пеметрекседом у пациентов с частыми мутациями EGFR в группе азиатов/не азиатов

ВБП	Азиаты (n = 224)	Не азиаты (n = 84)
<i>Независимая оценка</i>		
Количество случаев	142	49
Медиана, мес.	13,6 против 6,9	11,8 против 5,8
ОР	0,44	0,59
p	< 0,0001	0,084
<i>Оценка исследователей</i>		
Количество случаев	159	50
Медиана, мес.	13,6 против 6,9	11,1 против 5,3
ОР	0,37	0,52
p	< 0,0001	0,028

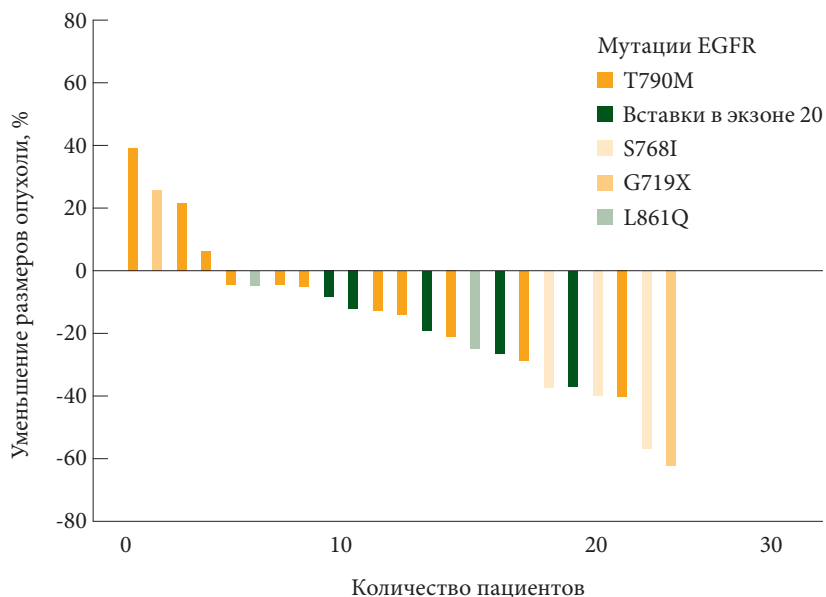


Рис. 4. Уменьшение размеров опухоли в результате терапии афатинибом в исследовании LUX-Lung 3

послеоперационная лучевая терапия в суммарной дозе 40 г. В октябре 2010 г. отмечено прогрессирование процесса – появление метастазов в лимфоузлах средостения и правом легком. При иммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала выявлена мутация EGFR (Del19). С 3 ноября 2010 г. начато лечение афатинибом в дозе 40 мг в день.

В связи с нарастающей кожной токсичностью 2-й степени (высыпания, зуд, паронихия) с 12 по 16 февраля 2011 г. был перерыв в приеме афатиниба, больная получала доксициклин и местно Тридерм®. С 17 февраля 2011 г. по 4 апреля 2013 г. получала афатиниб в дозе 30 мг в сутки. Через девять недель после начала приема афатиниба достигнута полная регрессия всех проявля-

ний, которая сохраняется по настоящее время (более трех лет). Исследование показало, что и при редких мутациях сохраняется возможность получения эффекта от приема афатиниба. Это продемонстрировал дополнительный анализ исследования LUX-Lung 3. Группа пациентов с редкими мутациями была незначительной – 37 (11%) пациентов и генетически разнородной: десять молекулярных подтипов, в том числе мутации T790M, вставки в экзоне 20, S786I, G719X и L861Q, а также комбинации мутаций.

У всех пациентов наблюдался ответ на терапию афатинибом и/или длительный контроль заболевания (табл. 2, рис. 4) [6].

Наиболее частыми побочными реакциями в группе А были диарея (95% случаев), сыпь/акне (89%) и паронихия (57%), в группе ЦП – тошнота (66% случаев), снижение аппетита (53%), утомляемость (47%) и рвота (42%). У 8% больных в группе А лечение было отменено из-за побочных явлений, у 1% – из-за диареи и у 12% пациентов – в группе химиотерапии. Почти все побочные реакции были более выраженными у пациентов-азиатцев (табл. 3 и 4) [4, 5, 7].

Показатель объективного эффекта (ОЭ) при оценке всех пациентов в группе А составил 56%, в группе ЦП – 23%. Устойчивое улучшение (стабилизация и отсутствие прогрессирования заболевания) наблюдалось у 90% больных группы А и у 81% группы ЦП. Улучшение симптомов болезни (кашель, одышка, затруднение дыхания, боль) было более выраженным при приеме афатиниба. Риск ухудшения симптомов при приеме афатиниба по сравнению с приемом ЦП составлял: кашель ОР 0,60 (95% ДИ 0,41–0,87, $p=0,007$), одышка ОР 0,68 (95% ДИ 0,50–0,93, $p=0,01$), боль ОР 0,83 (95% ДИ 0,62–1,10, $p=0,19$).

Медиана времени до ухудшения симптомов заболевания представлена на рис. 5 [8, 9].

Оценка качества жизни продемонстрировала лучшие показате-

Таблица 2. Ответ на проводимую терапию афатинибом (А) или цисплатином/пеметрекседом (ЦП) у пациентов с редкими мутациями

Тип мутации		Группа	Ответ на терапию	ВВП, мес.
T790M	T790M, T790M(+), Del19, T790M(+), L858R, T790M(+), G719X	Группа А (n=11)	ЧО – 1, Ст – 7, Пр – 3	0,3–11,0
		Группа ЦП (n=2)	ЧО – 1, Ст – 1	2,6–6,7
Вставки в экзоне 20		Группа А (n=6)	Ст – 5, НПО – 1	0,4–5,3
		Группа ЦП (n=3)	Ст – 3	3,1–10,8
S768I	S768I, S768I(+), L858R	Группа А (n=3)	ЧО – 3	2,6–19,2*
G719X	G719X, G719X(+), S768I	Группа А (n=3)	ЧО – 1, Пр – 1, НПО – 1	0,0–10,8*
		Группа ЦП (n=3)	ЧО – 2, Ст – 1	3,8–8,2*
L861Q		Группа А (n=3)	Ст – 1, Пр – 1, НПО – 1	1,1–8,3
		Группа ЦП (n=3)	Ст – 3	9,9–19,3*

* Промежуточные данные.

Примечание. ЧО – частичный ответ, Ст – стабилизация, Пр – прогрессирование, НПО – не подлежащий оценке.

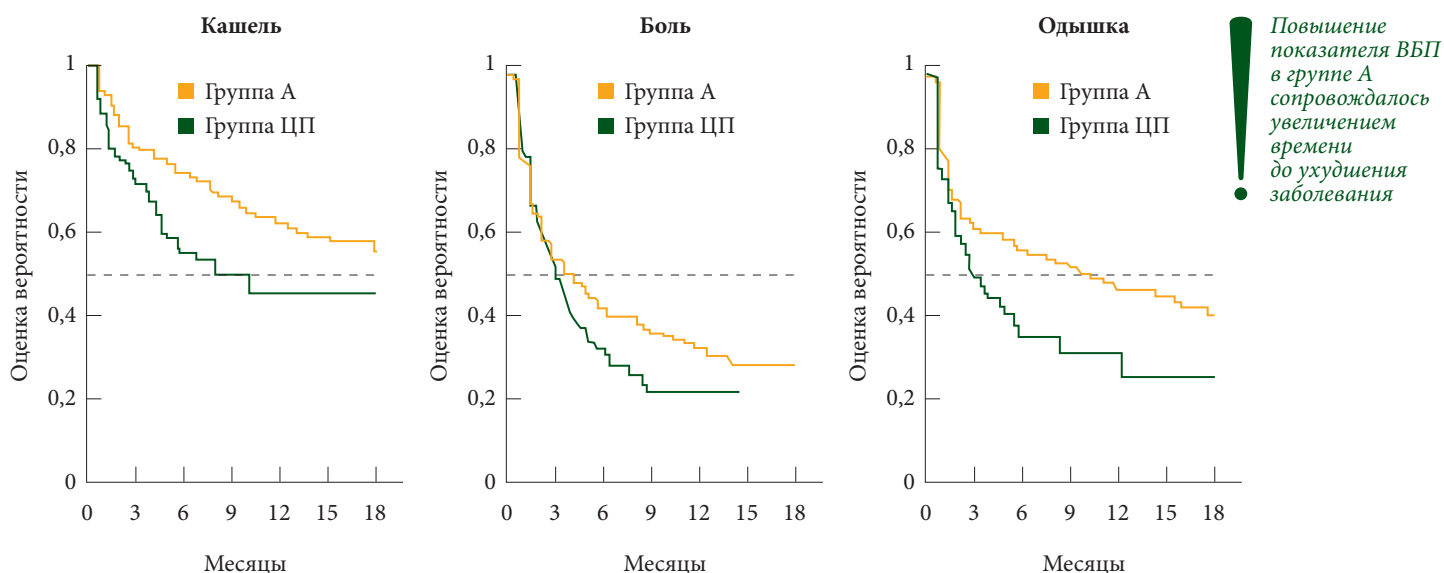


Рис. 5. Время до ухудшения симптомов заболевания на фоне терапии афатинибом и цисплатином/пеметрекседом в качестве препаратов первой линии у больных распространенной аденокарциномой легкого (исследование LUX-Lung 3)

тели в группе А ($p=0,0269$) [7]. Процент пациентов с улучшением симптомов также был выше в группе А (рис. 6) [8, 9].

Другие исследования препарата

Программы исследования афатиниба включают в себя и другие протоколы:

- LUX Lung 1 IIb/III фаза: афатиниб + BSC (Best supportive care – наилучшее симптоматическое лечение) против BSC у больных, ранее получавших химиотерапию и гефитиниб или эрлотиниб;
- LUX Lung 2 II фаза: афатиниб при НМРЛ с мутациями EGFR или в качестве первой линии, или после первой линии химиотерапии;
- LUX-Lung 4 I/II фаза: афатиниб при НМРЛ после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназы (ИТК) EGFR;
- LUX-Lung 5 III фаза: афатиниб при НМРЛ, который лечили гефитинибом или эрлотинибом;
- LUX-Lung 6 III фаза: эффективность и переносимость афатиниба по сравнению с эффективностью стандартной химиотерапии первой линии при НМРЛ с мутациями EGFR;
- LUX-Lung 7 IIb фаза: афатиниб по сравнению с гефитинибом

Таблица 3. Наиболее частые побочные явления 3-й и 4-й степени токсичности у пациентов, принимавших афатиниб, в подгруппе азиатов/не азиатов, %

Побочные явления	Азиаты (n = 165)			Не азиаты (n = 64)		
	все степени	3-я степень	4-я степень	все степени	3-я степень	4-я степень
Диарея	96	16	0	94	11	0
Сыпь/акне*	91	17	0	84	14	0
Стоматиты/мукозиты*	85	9	0	39	6	1,6
Паронихии	65	14	0	36	5	0
Сухая кожа	33	0,6	0	19	0	0
Снижение аппетита	26	4	0	6	1,6	0
Зуд	21	0	0	14	1,6	0

* Группировочный термин.

Таблица 4. Наиболее частые побочные явления 3-й и 4-й степени токсичности у пациентов, принимавших цисплатин и пеметрексед, в подгруппе азиатов/не азиатов, %

Побочные явления	Азиаты (n = 80)			Не азиаты (n = 31)		
	все степени	3-я степень	4-я степень	все степени	3-я степень	4-я степень
Тошнота	66	4	0	65	3	0
Снижение аппетита	64	4	0	26	0	0
Рвота	48	4	0	29	0	0
Усталость*	45	9	0	52	23	0
Нейтропения	34	15	4	26	16	0
Анемия	30	5	1,3	23	3	3
Лейкопения	24	11	0	7	0	0
Запор	21	0	0	14	0	0

* Группировочный термин.

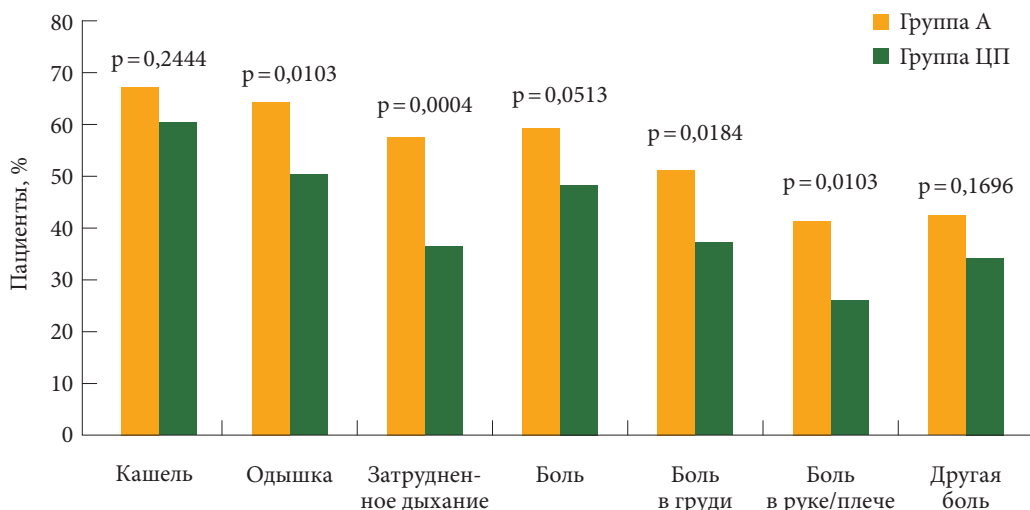


Рис. 6. Улучшение симптомов основного заболевания на основании результатов опроса пациентов на фоне терапии афатинибом и цисплатином/пеметрекседом в качестве препаратов первой линии у больных распространенной аденокарциномой легкого (исследование LUX-Lung 3)

в первой линии терапии НМРЛ с мутациями EGFR;

- LUX-Lung 8 III фаза: афатиниб по сравнению с эрлотинибом во второй линии терапии плоскоклеточного рака легкого [10].

Исследование LUX-Lung 6 (эффективность афатиниба по сравнению с эффективностью химиотерапии (цисплатин + гемцитабин) у пациентов-азиатов с распространенным НМРЛ и активирующими мутациями EGFR) подтвердило эффективность афатиниба в отношении показателя ВВП. Ранее нелеченные пациенты с НМРЛ IIIВ–IV стадии с активирующими мутациями EGFR были рандомизированы в группу афатиниба (n = 242) – препарат принимался перорально в дозе 40 мг сутки и группу химиотерапии (n = 122) – гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в 1-й и 8-й день и цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день трехнедельного цикла (до шести циклов). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимых токсических эффектов или отказа пациента. Медиана ВВП была достоверно больше в группе А – 11 месяцев (95% ДИ 9,7–13,7) против 5,6 месяца (95% ДИ 5,1–6,7). Отношение рисков составило 0,28 (95% ДИ 0,20–0,39), p < 0,0001 [11]. Недавно были представлены пер-

вые данные по общей выживаемости (ОВ). Анализ показателя ОВ в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 в группе наиболее частых мутаций включал 631 из 709 пациентов. Мутация Del19 диагностирована у 355 больных, L858R – у 276. Афатиниб получали 419 пациентов, химиотерапию – 212. После начала прогрессирования процесса у 78% пациентов была назначена системная терапия: 68% пациентов в группе химиотерапии получали ингибиторы тирозинкиназы, 70% пациентов в группе А получали химиотерапию. Показатель ОВ был достоверно выше в группе А против группы химиотерапии – медиана ОВ 27,3 месяца против 24,3 месяца соответственно, ОР 0,81 (95% ДИ 0,66–0,99), p = 0,037 [12].

Существует мнение, что прием афатиниба может быть связан с большей эффективностью и более длительным сохранением эффекта по сравнению с приемом гефитиниба и эрлотиниба, особенно в отношении больных НМРЛ с частыми мутациями. Однако это требует дополнительных исследований.

Так, в исследовании LUX-Lung 2 афатиниб назначали в дозе 50 или 40 мг в сутки пациентам с НМРЛ IIIВ–IV стадии (мутации EGFR)

в качестве препарата первой линии или после прогрессирования на первой линии химиотерапии и неадъювантной или адъювантной химиотерапии. В исследовании участвовало 129 больных: 61 пациент получал лечение первой линии, 68 – второй линии. По оценке независимой группы экспертов, ОЭ был отмечен у 61% пациентов, контроль болезни (без прогрессирования) – у 82%. У больных с частыми мутациями (Del19 и L858R) ОЭ и контроль болезни составили 66 и 88% случаев соответственно по сравнению с больными, у которых диагностированы другие мутации EGFR, – 39 и 56% случаев соответственно.

Медиана ВВП, по оценке исследователей, у всех пациентов составила 13,7 месяца: у пациентов с мутацией Del19 – 15,5 месяца, с мутацией L858R – 15,8 месяца, у 23 больных с другими мутациями – 4,6 месяца. Медиана ВВП при применении афатиниба как средства первой линии составила 15,6 месяца. Наиболее частыми осложнениями были диарея и сыпь. Больным с начальной дозой афатиниба 50 мг (n = 65) потребовалось снижение дозы до 40 мг, 34 из них в дальнейшем доза была снижена до 30 мг.

Среди пациентов с начальной дозой 40 мг у 11 (37%) пациентов доза была снижена до 30 мг. Лечение 8,5% пациентов было отменено из-за токсичности [10].

Больные с мутациями EGFR, которые получали ингибиторы тирозинкиназы, как правило, имели более длительные ремиссии или стабилизации, чем больные, получавшие химиотерапию. Однако, после того как процесс начал прогрессировать, у них наблюдался положительный ответ на терапию тем же или другим препаратом, что указывало на сохраняющуюся зависимость от мутации EGFR. Поэтому применение афатиниба после гефитиниба или эрлотиниба представляет особый интерес.

Известно, что резистентность к ингибиторам тирозинкиназы

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии 1-й линии местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³
- **Беспрецедентный показатель медианы выживаемости без прогрессирования (mPFS) в 1-й линии терапии афатинибом:**
11,1 мес для всех мутаций и 13,6 мес для частых мутаций* по сравнению с 6,9 мес в группе пеметрексед/цисплатин в большом (n=345) исследовании^{1,2}

*mPFS в подгруппе с частыми мутациями EGFR (Del19/L858R) по результатам исследования LUX-Lung 3^{2,3}



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. **Лекарственная форма и состав.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. **Фармакотерапевтическая группа** — протеинтирозинкиназы ингибитор. **Фармакологические свойства.** Афатиниб — мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызванного мутациями EGFR (L858R или Del19). Афатиниб сохраняет существенно противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и in vivo на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и gefitinib. **Показания к применению.** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии пациентам, ранее не получавшим ингибиторы тирозинкиназы, для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью.** Кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При немелкоклеточном раке легкого в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протеинтирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непримлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. В случае переносимости препарата ГИОТРИФ® в дозе 40 мг/день в течение первых 3 недель лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CTCAE) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении или уменьшения дозы препарата на 10 мг. **Побочное действие:** диарея, стоматит, хейлит, диспепсия; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность, паронихия, цистит, снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. **Особые указания.** Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Диарея: профилактическое лечение диарей имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. **Кожные реакции:** пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно укутанном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

1. Giotrif Summary of Product Characteristics 2013.
2. Sequist LV, Yang J-C, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ (афатиниб).

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer
Ingelheim**



НОВИНКА

ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ

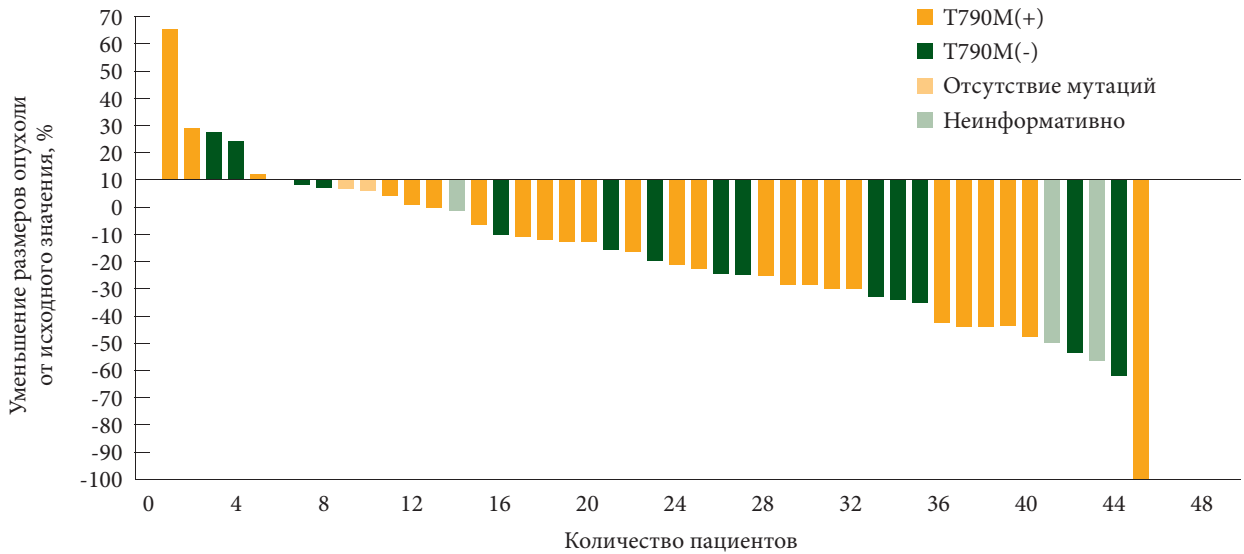


Рис. 7. Зависимость роста опухоли от EGFR-сигнальной функции после возникновения резистентности к gefitinibu или erlotinibu

связана с мутацией T790M [13, 14], а афатиниб в доклинических исследованиях показал эффективность на таких моделях. Это явилось основанием для проведения исследования LUX-Lung 1: применение афатиниба при прогрессировании аденокарциномы легкого после первой или второй линии химиотерапии и спустя 12 недель и более после лечения gefitinibом или erlotinibом. Оказалось, что добавление афатиниба к симптоматическому лечению не улучшило показатель ОВ. Однако значительно повысился показатель ВВП (ОР 0,38) и на два месяца увеличилась медиана ВВП [15].

Наиболее показательны результаты преодоления приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, полученные при изучении эффективности комбинации афатиниба и цетуксимаба. У животных (мыши) с мутацией T790M было показано, что комбинация афатиниба и цетуксимаба приводит к регрессии заболевания, близкой к полной регрессии [16]. В связи с этим в США и Нидерландах было проведено исследование Ib-фазы для определения максимально переносимой дозы у больных с приобретенной резистентностью к gefitinibu или erlotinibu и выработки ре-

комендаций режима для II фазы. Предполагались проведение повторной биопсии опухоли после неэффективного лечения gefitinibом или erlotinibом, оценка по данным обследования 40 больных с мутацией T790M(+) и T790M(-) в каждой группе.

Афатиниб был назначен в дозе 40 мг в сутки, цетуксимаб – в дозе 500 мг/м² каждые две недели. Побочные эффекты терапии – диарея 3-й степени – наблюдались у 6% больных.

Более чем у 90% больных были отмечены клиническое улучшение и повышение ОЭ, которые были зарегистрированы и при мутации T790M(+), и при мутации T790M(-) в 40% случаев. Эти данные подтверждали зависимость роста опухоли от EGFR-сигнальной функции даже после возникновения резистентности к gefitinibu или erlotinibu (рис. 7). Данные по ОВ еще не опубликованы [17].

В исследовании II фазы LUX-Lung 4 (Япония) афатиниб применяли у пациентов, заболевание которых прогрессировало спустя 12 и более недель после лечения gefitinibом или erlotinibом или их комбинацией. В ходе работы оценили 61 больного. У 5 (8,2%) пациентов был достигнут подтвержденный ОЭ (час-

тичный ответ) и у 35 (57,4%) – стабилизация процесса по крайней мере на шесть недель. Клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) составила 65,6% случаев и была отмечена у 40 больных. Большинство эффектов развилось в течение восьми недель терапии афатинибом. В среднем ответ на лечение был получен на 24,4 недели. Показано, что с приемом афатиниба связано уменьшение таргетных опухолевых очагов у 79% больных, а у 16% больных более чем на 30%. Однако уменьшение размеров очагов продолжалось не более четырех недель у четырех из девяти больных. Медиана ВВП – 4,4 месяца. Медиана ОВ – 19 месяцев [18].

В заключение следует отметить, что афатиниб является еще одним ингибитором мутации EGFR и первым необратимым ингибитором тирозинкиназы с возможно неполной перекрестной резистентностью к двум предыдущим средствам этой группы. Препарат показал свою эффективность у больных НМРЛ с мутациями EGFR. Было также доказано, что афатиниб значительно увеличивает вероятность ВВП. Изучение эффективности афатиниба при НМРЛ, а также при других опухолях продолжается. ☺



Литература

1. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society. 2012.
2. Yu J., Kane S., Wu J. et al. Mutation-specific antibodies for the detection of EGFR mutations in non-small-cell lung cancer // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. № 9. P. 3023–3028.
3. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Т. 22. № 3. Прил. 1. 2011.
4. Sequist L.V., Schuler M., Yamamoto N. et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib vs pemetrexed and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced adenocarcinoma of the lung harbouring an epidermal growth factor receptor activating mutation // J. Thorac. Oncol. 2012. Vol. 7. № 9. Suppl. 4.
5. Mok T., Schuler M., Yamamoto N. et al. LUX-Lung 3: afatinib versus cisplatin and pemetrexed in Asian patients with adenocarcinoma of the lung harbouring an epidermal growth factor receptor mutation. APLCC-ITMIG 2012, 5th Asia Pacific Lung Cancer Conf and 3rd Ann Mtg of the International Thymic Malignancy Interest Group, Fukuoka // J. Thorac. Oncol. 2012. Vol. 7. № 11. Suppl. 5.
6. Yang J.C. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations // 48th Ann Mtg of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, 2012.
7. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334
8. Sequist L.V., Schuler M., Yamamoto N. et al. LUX-LUNG 3: symptom and health-related quality of life results from a randomized phase III study in 1st-line advanced NSCLC patients harbouring EGFR mutations // Ann Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 9.
9. Yang J.C., Hirsh V., Schuler M. et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3342–3350.
10. www.clinicaltrials.gov.
11. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 2. P. 213–222.
12. Yang J.C. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT) // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32.
13. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 8. P. 786–792.
14. Pao W., Miller V.A., Politi K.A. et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain // PLoS Med. 2005. Vol. 2. № 3.
15. Miller V.A. Phase iib/iii double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of egfr/her1 and her2) + best supportive care (bsc) versus placebo + bsc in patients with nsclC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (lux-Lung 1) [abstract LBA1] // Ann Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 8.
16. Regales L., Gong Y., Shen R. et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer // J. Clin. Invest. 2009. Vol. 119. № 10. P. 3000–3010.
17. Janjigian Y.Y., Groen H.J., Horn L. et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. Abstr. 7525.
18. Katakami N., Atagi S., Goto K. et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3335–3341.

Afatinib – the first selective irreversible inhibitor of the ErbB family

V.A. Gorbunova

N.N. Blokhin Russian cancer research center

Contact person: Vera Andreyevna Gorbunova, veragorbounova@mail.ru

Afatinib is a selective irreversible protein kinase inhibitor of the ErbB family receptors. ErbB receptors function as homo- and heterodimers consisting of EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. Afatinib blocks ErbB receptor signalling. In Russia, afatinib was approved for monotherapy of EGFR mutation-positive locally-advanced or metastatic non-small cell lung cancer in patients not treated by EGFR tyrosine kinase inhibitors.

Key words: lung cancer, protein kinase inhibitor of the ErbB family receptors, afatinib, progression-free survival

ОНКОЛОГИЯ



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

Гормональная коррекция диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

И.В. Высоцкая¹, В.П. Летягин², Н.В. Левкина²

Адрес для переписки: Ирина Викторовна Высоцкая, vysotskaya.irina@mail.ru

Мастопатия – самое распространенное доброкачественное заболевание молочных желез у женщин. Результаты гистологических исследований показывают, что рак молочной железы (РМЖ) сочетается с фиброзно-кистозной болезнью в 46% случаев.

Учитывая отсутствие общепопуляционных методов первичной профилактики РМЖ, правильный подход к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни имеет особое значение для снижения заболеваемости раком молочной железы. В статье представлены современные подходы к лекарственной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: дисгормональная дисплазия, мастопатия, рак молочной железы, гормональная коррекция

Мастопатия, или диффузная дисгормональная дисплазия, – самое распространенное доброкачественное заболевание молочных желез у женщин. Автором одного из первых классических определений заболевания является Т. Velpeau (1838). Для обозначения этого патологического процесса он использовал термин «хроническая индурация». Двумя годами позже R. Brodie предложил термин «серозно-кистозная опухоль» молочной железы. В 1892 г. С. Shimmelbuch ввел новый термин «кистозная аденомия» [1–7]. Современное определение мастопатии как дисгормональной дисплазии молочных желез было дано Всемирной организацией здравоохранения в 1984 г. Оно отражает многообразие изменений, происходящих в тканях молочной железы.

Интерес клиницистов к заболеванию обусловлен не только высокой распространенностью, но и возможными рисками, связанными с прогрессированием заболевания. Повышение пролиферативной активности, нарушение соотношения соединительнотканного и эпителиального компонентов могут инициировать развитие злокачественного заболевания – рака молочной железы [7–12]. Результаты гистологических исследований операционного материала показывают, что рак молочной железы (РМЖ) сочетается с фиброзно-кистозной болезнью (ФКБ) в 46% случаев. Учитывая отсутствие общепопуляционных методов первичной профилактики РМЖ, для снижения риска развития РМЖ чрезвычайно важной задачей является разработка эффективных методов лечения мастопатии.

Влияние половых гормонов на молочную железу

Молочная железа сохраняет высокую чувствительность к половым гормонам на всех этапах жизни женщины. Она практически никогда не находится в состоянии функционального покоя. Циклические изменения выработки половых гормонов в течение менструального цикла отражаются на состоянии молочных желез. Эстрогены влияют на рост железистого эпителия и развитие протоков. Прогестерон вызывает развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек молочных желез. Секреторные преобразования железистого компонента на фоне нарушенной продукции прогестерона обуславливают задержку жидкости и перерастяжение ткани молочных желез. Это приводит к возникновению болевого синдрома – масталгии [1, 3, 13–17].

Итак, нарушение соотношения эстрогенов и прогестерона – самая частая причина дисгормональных заболеваний молочных желез. Оно приводит к развитию относительной (позднее абсолютной) гиперэстрогении. В то же время причиной дисгормональных заболеваний молочных желез может стать изменение количества рецепторов половых гормонов и их средства с эстрадиолом и прогестероном [4, 8, 18–20]. Генитальные и экстрагенитальные заболевания способствуют прогрессированию патологических процессов в железе [13, 18, 21].



Патологические изменения молочных желез как маркер гормональных нарушений

Среди органов репродуктивной системы, подверженных эстроген-зависимым гиперпластическим процессам, молочные железы поражаются наиболее часто (60–95% случаев) [22, 23]. Это обусловлено особенностями их анатомо-физиологического строения: в структуре молочных желез преобладает железистый компонент [5, 10, 24, 25]. Следовательно, патологические изменения молочных желез можно рассматривать в качестве маркера гормональных нарушений в репродуктивной системе.

Так, у 45–52,3% больных гиперпролактинемией отмечается развитие гиперпластических процессов в молочных железах. Повышенный уровень пролактина в сыворотке крови свидетельствует о центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушениях в репродуктивной системе. В то же время повышенный уровень пролактина способствует усилению выработки эстрогенов яичниками, что в свою очередь стимулирует пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях. Отмечена также роль этого гормона в увеличении количества рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы.

У пациенток с гипотиреозом, развившимся в детородном возрасте, нарушение менструальной функции происходит в 44–80% случаев. У трети пациенток с сохраненным менструальным циклом тесты функциональной диагностики яичников показывают гормональную недостаточность – от недостаточности лютеиновой фазы до ановуляторного цикла [18, 19, 22].

Гормональная коррекция мастопатии

При выборе адекватной тактики лечения пациенток с мастопатией необходимо установить:

- узловой процесс или диффузный;
- причины, повлекшие развитие заболевания;

- вариант ФКБ [5, 7, 14, 19, 22, 26–28].

Учитывая, что мастопатия в большинстве случаев – это следствие гормональных расстройств, основной задачей консервативного лечения является нормализация гормонального статуса больных.

В терапии мастопатии чаще всего применяют *гестагены*. Механизм их действия основан на угнетении гипофизарно-яичниковых связей и снижении стимулирующего пролиферацию действия эстрогенов на ткань молочных желез. Эффективность гестагенов в терапии дисгормональной дисплазии молочных желез достигает 70%. Наиболее часто используют норэтистерон (препарат Примолют-Нор) в дозе 5 мг в сутки с 16-й по 25-й день менструального цикла, дидрогестерон (препарат Дюфастон) – 5–10 мг один раз в день в течение второй фазы цикла, прогестерон (препарат Утрожестан®) – 100 мг два-три раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней (курс лечения составляет три – шесть циклов).

В период менопаузы для лечения мастопатии необходимо титрование дозы гестагенов. Так, медроксипрогестерона ацетат принимают в дозе 10 мг в течение первых двух – четырех недель, в дозе 5 мг следующие две – четыре недели, а затем в дозе 5 мг два-три раза в неделю в течение нескольких месяцев.

В 2002 г. после публикации результатов исследования «Инициатива по охране женского здоровья» (Women's Health Initiative – WHI) безопасность длительного назначения гестагенов, особенно в период менопаузы, была поставлена под сомнение. На фоне длительной заместительной гормональной терапии (ЗГТ), в состав которой помимо эстрогенов (конъюгированные конские эстрогены) входил медроксипрогестерона ацетат, отмечено повышение риска развития ишемической болезни сердца и РМЖ. Поэтому в июле 2002 г. схема ЗГТ в разных странах мира была изменена. При этом сократилось количество назначений пероральных препаратов.

Были внесены поправки и в международные клинические рекомендации по ЗГТ. В рекомендациях Международного общества по менопаузе (International Menopause Society – IMS) сказано, что препараты натурального прогестерона обладают специфическими положительными свойствами. В клинических руководствах таких международных обществ, как Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society – NAMS), Эндокринологическое общество (Endocrine Society) (2010), Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society – EMAS) и IMS (2011), отмечено, что риск развития РМЖ на фоне приема гестагенов зависит от типа прогестагена в составе ЗГТ.

Последние данные свидетельствуют о том, что натуральный микронизированный прогестерон отличается хорошим профилем безопасности. На фоне длительного (до пяти лет) применения препарата Утрожестан® не наблюдалось повышения риска развития РМЖ [29, 30].

Микронизированный прогестерон не оказывает негативного влияния на тонус сосудов. Его прием не влияет на показатели артериального давления. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, Утрожестан® может стать альтернативой синтетическим гестагенам, особенно у пациенток с высоким риском развития нежелательных явлений.

Чтобы минимизировать нежелательные системные действия микронизированного прогестерона, было предложено местное применение препарата.

Клинические исследования, проведенные P. Mauvis-Jarvts и соавт. [31], J. De Boevig и соавт. [32], показали: всасывание прогестерона при его трансдермальном применении составляет около 10%, что клинически значимо и позволяет обеспечить высокую концентрацию препарата в тканях молочной железы.

Примером такого препарата является Прожестожель® (применяется в России с 1999 г.). Прожестожель®

Онкология



Прогестерон индуцирует апоптоз клеток и оказывает выраженное антипролиферативное действие на эпителий молочных желез



Рисунок. Влияние Прожестожеля на раковые клетки молочной железы через 72 часа после применения

содержит микронизированный прогестерон растительного происхождения. Строение молекулы, молекулярная масса и химический состав прогестерона в Прожестожеле идентичны таковым эндогенного прогестерона. В 100 г геля содержится 1 г прогестерона. Способ применения: 2,5 мг геля наносят на молочные железы ежедневно или с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение трех месяцев [32–34].

Поскольку большая часть прогестерона остается в тканях молочной железы, использование препарата не влияет на уровень прогестерона в сыворотке крови и не сопровождается увеличением риска развития побочных реакций, связанных с системным приемом прогестерона [33–36]. Действие препарата на клеточном уровне продемонстрированы на рисунке.

Эффективность препарата Прожестожель® доказана результатами многочисленных клинических исследований. Так, в исследовании С. Lafaue и соавт. после применения Прожестожеля (n = 500) у 75% пациенток при пальпации отмечено уменьшение плотности молочных желез и улучшение термографических показателей.

Исследование эффективности препарата проводилось и в России. В работе Р.А. Манушарова

и соавт. (2011) клинический эффект был зарегистрирован у 82–97% пациенток с масталгией и 27% пациенток с мастопатией на фоне галактореи (n = 5500) [37].

В работе А.Л. Тихомирова показано, что терапия Прожестожелем оказывается эффективной в 73–78% случаев. Большинство пациенток отмечало улучшение состояния уже на первом месяце лечения. Согласно объективным данным, состояние больных улучшалось через три – пять месяцев проводимой терапии [35].

Прожестожель хорошо зарекомендовал себя при лечении масталгии и мастодинии у 318 пациенток, получавших заместительную терапию гормональными препаратами. Эффективность лечения через месяц терапии Прожестожелем составила 40%, через три месяца – 87% [36].

Исследование, проведенное Г.П. Корженковой (2001), показало наибольшую эффективность Прожестожеля в двух возрастных группах: 12–17 и 18–30 лет [35]. Это значимый результат, поскольку у таких пациенток при неэффективности базовой терапии лечение должно быть максимально щадящим.

В 2012 г. опубликованы результаты клинического исследования эффективности препарата в отношении клинических проявлений мастопатии, биометрических характеристик паренхимы и интенсивности кровообращения молочных желез. На фоне терапии показатели частоты и выраженности масталгии значительно снизились через три месяца. Наблюдалось улучшение биометрических показателей паренхимы и повышение интенсивности кровообращения в молочных железах [38].

Анализ работ показывает, что для достижения стойкого клинического эффекта препарат следует назначать не менее чем на три месяца.

С 1980 г. при дисгормональных заболеваниях молочных желез начали применять аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ).

При применении ГнРГ развивается блокада гонадотропной

функции гипофиза, подавление секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов приводит к угнетению циклической активности яичников. Такая терапия вполне оправдана у больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез в предменструальные дни, поскольку в это время наблюдается избыток эстрогенов и прогестерона [9, 24, 25, 37].

Применение бусерелина ацетата в дозе 100 мг в сутки приводит к значительному снижению раздражительности и выраженности масталгии перед менструацией, улучшает течение дисгормональных заболеваний молочных желез у 75% больных с фибромиомой матки и 80% больных эндометриозом.

Агонисты гонадотропинов у пациенток в пременопаузальном периоде целесообразно применять при наличии симптомов мастопатии и гиперпластических процессов в эндометрии.

При сохранном репродуктивном статусе эта группа препаратов является препаратами второй линии. Они назначаются, если другие виды терапии неэффективны и лечение будет непродолжительным.

Исследование Л.В. Адамян (1998), в котором участвовали пациентки с мастопатией и эндометриозом, клиническая стабилизация мастопатии наблюдалась у 47% пациенток, применявших аналоги ГнРГ для лечения эндометриоза [31]. Похожие результаты были получены и в работе М.С. Габуня и соавт. (2007).

Также при дисгормональной дисплазии молочных желез применяется ингибитор продукции гонадотропных гормонов даназол. Терапию начинают с нагрузочной дозы 200–300 мг в сутки. Через два месяца дозу снижают до 100 мг в сутки, а еще через два месяца препарат применяют с 14-го по 18-й день менструального цикла в дозе 100 мг. Продолжительность терапии – шесть месяцев.

Синтетический стероидный гормон гестринон (препарат Неместран), обладающий антипрогестагенными свойствами с некоторой

Прожестожель®

Трансдермальный прогестерон

БЕЗОПАСНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИФFUЗНОЙ МАСТОПАТИИ



- Быстрое устранение боли в груди
- Восстановление гормонального баланса в молочной железе
- Отсутствие системных побочных эффектов

Рег. уд.: П N013765/01



Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, 13
Тел. (495) 980 10 67, факс (495) 980 10 68

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being



андрогенной и антиэстрогенной активностью, и аналоги ГнРГ (гозерелин (препарат Золадекс), бусерелин) показали эффективность при различных дисгормональных заболеваниях молочных желез в сочетании с полипозом эндометрия и простой гиперплазией. У 14 пациенток с умеренно выраженной диффузной ФКБ наступило полное выздоровление, а у 13 больных с выраженной ФКБ наблюдалась положительная динамика или длительная ремиссия процесса. Такие же результаты получены при лечении бусерелином пациенток с кистозной болезнью и/или простыми небольшими кистами молочных желез. Исчезновение болевого синдрома, а также улучшение структуры молочных желез у большинства пациенток были отмечены через три месяца терапии [2]. Первые публикации, посвященные использованию *антиэстрогенных* препаратов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии, появились в конце 70-х гг. прошлого века. Механизм действия препаратов этой группы обеспечивает конкурентное связывание с рецепторами эстрогенов в органах-мишенях и препятствует образованию эстроген-рецепторного комплекса с эндогенным лигандом 17-бета-эстрадиолом. В отличие от рецепторного комплекса эстрогена рецепторный комплекс антиэстрогена угнетает деление клетки [28, 39]. В работе М.С. Габуня и соавт. (2007) тамоксифен применялся у пациенток с выраженной гиперплазией железистого компонента молочных желез. Эффективность лечения составила 88,9%: уменьшились объем и плотность гиперплазированных железистых элементов. При этом непродолжительный (три – шесть месяцев) прием тамоксифена не вызвал рецидива гиперплазии эндометрия после проведенной абляции эндометрия [2, 40]. Использование тамоксифена в дозе 20 мг во время второй фазы цикла у пациенток репродуктивного возраста или 30–60 дней у больных в период менопаузы способствовало уменьшению масталгии в 97% случаев [40].

В.П. Лятагин (2007), используя тамоксифен в дозе 10 мг в течение трех месяцев у десяти пациенток с рецидивирующими кистами молочных желез, рефрактерными к базовой терапии, получил полную редукцию кистозных изменений у семи больных. У трех пациенток размер образований уменьшился в два раза [41].

Работа С.В. Пушкарева и соавт. (2003) показала, что в 75% случаев удается достичь положительных результатов у пациенток в период пременопаузы с диффузной формой ФКБ, проявляющейся в виде масталгии, при ежедневном использовании тамоксифена в дозе 10 мг в сутки в течение двух-трех месяцев [42].

Результаты сравнительного исследования О.И. Балашовой (2006) терапии препаратом антиэстрогенного действия торемифен (Фарестон) в дозе 20 мг в сутки и фитотерапии у пациенток с пролиферативной фиброзно-кистозной мастопатией и фиброзирующим аденозом продемонстрировали, что субъективная и объективная эффективность была достоверно выше в группе антиэстрогенного средства (79 против 50% по субъективной и 85 против 56% по объективной оценке). При этом динамика гормонального статуса не была отмечена ни в одной группе [35].

В США применение *гормональных контрацептивов* ежегодно предупреждает госпитализацию 20 000 пациенток с мастопатией. Эффективность препаратов по разным данным колеблется от 33,3 до 90%. Так, при длительном использовании оральных контрацептивов частота масталгии снижается до 50% [43–49].

Прием монофазных оральных контрацептивов хотя бы в течение года снижает риск развития мастопатии на 50–75%.

Основные требования, предъявляемые к этим препаратам, – низкая доза эстрогена (не более 0,035 мг этинилэстрадиола), высокая селективность гестагенов и наличие дополнительных профилактических эффектов. Не рекомендуется прием оральных контрацептивов пациен-

ткам с мутацией генов BRCA1 или BRCA2.

Основные лечебные эффекты – антиэстрогенный, антиандрогенный, прогестагенный – связаны с подавлением работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Иногда в первые месяцы приема препаратов симптомы масталгии и мастодинии могут усилиться. Если терапия продолжится, симптомы купироваться самостоятельно. При появлении симптомов галактореи на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов после дополнительного обследования (определение уровня пролактина, хорионического гонадотропина, проведение ультразвукового и цитологического исследования) целесообразно включение в терапию Мастодинона или Циклодинона.

Ингибиторы секреции пролактина. В эту группу входят такие хорошо известные препараты, как бромокриптин (Парлодел) и каберголин (Достинекс). Механизм их действия заключается в подавлении секреции пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина, при этом не оказывают влияния на нормальные уровни других гипофизарных гормонов. Показаниями к применению являются масталгия и галакторея на фоне гиперпролактинемии (включая супрафизиологическую) [14, 15, 35, 37, 39, 50].

В заключение хочется отметить, что молочная железа является неотъемлемой частью репродуктивной системы женщины. Для выбора алгоритма лечения заболеваний молочных желез необходимо комплексное обследование пациенток с участием врачей разных специальностей и персонализированный подход в каждом клиническом случае.

Представленный выше обзор современных способов коррекции дисгормональных состояний репродуктивной системы в целом и тканей молочных желез в частности расширяет возможности выбора лечения заболеваний молочных желез. ☺



Литература

1. *Бурдина Л.М.* Дисгормональные гиперплазии молочных желез – особенности развития, дифференциальная диагностика // Радиология – практика. 2007. № 3. С. 44–61.
2. *Габуня М.С., Братин А.В., Олимпиаева С.П.* Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний // Маммология. 1988. № 2. С. 21–26.
3. *Зубкин В.И.* Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез: дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
4. *Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашин В.Г.* Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин. Методические рекомендации. СПб.: Сфера, 2005.
5. *Кац И.П., Павлова Е.А., Ордяниц И.М.* Роль генетических факторов и иммунных нарушений в развитии доброкачественных заболеваний молочных желез // Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. С. 27–31.
6. *Панов В.О., Волобуев А.И., Озерова О.Е. и др.* Рентгено-, УЗ- и МР-маммография в диагностике и при динамическом контроле консервативного лечения диффузных форм фиброзно-кистозной болезни, сопровождающихся масталгией. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2003. С. 104–105.
7. *Breast cancer. A practical guide / О.Е. Silva, S. Zurrada.* 2005.
8. *Ермилова В.Д.* Морфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных процессов молочной железы // Диагностика рака молочной железы / под ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова, В.Н. Богатырева. М.: МИА, 2005. С. 150–139.
9. *Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г.* Доброкачественные заболевания молочных желез // Избранные лекции по гинекологии / под ред. И.Б. Манухина. М.: Династия. 2003. С. 71–80.
10. *Серов В.Н., Тагиева Т.Т.* Доброкачественные заболевания молочных желез // Гинекологическая эндокринология. М., МЕДпресс. 2006. С. 335–432.
11. *Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А.* Мастопатия. Руководство для врачей. Казань: Новое знание. 2006.
12. *Birdwell R.L.* Молочная железа. 100 основных диагнозов. Карманный справочник рентгенолога / R.L. Birdwell, E.A. Morris, S. Wang, B.T. Parkinson / пер. В.В. Китаева, В.В. Уварова. М.: ИНТЕЛМЕДТЕХНИКА, 2008.
13. *Иванова Т.Н.* Нарушения репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
14. *Мустафин Ч.К.* Актуальные аспекты лечения диффузных мастопатий // Лечащий врач. 2008. № 10. С. 18–24.
15. *Мустафин Ч.К.* Вопросы диагностики и лечения диффузной мастопатии. Доктор.Ру. 2005. № 5–6.
16. *Овсянникова Т.В.* Дисгормональная патология молочных желез – взгляд гинеколога // Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: Адамант Ъ. 2006.
17. *Прилепская В.Н., Волобуев А.И., Швецова О.Б.* Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2003. Т. 5. № 4. С. 161–165.
18. *Радзинский В.Е., Ордяниц И.М.* Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений // Маммология. 2005. № 1. С. 12–17.
19. *Сидоренко Л.Н.* Гормонотерапия предрака и рака молочной железы. СПб.: Медицина. 1996.
20. *Fentiman I.S.* The pathophysiology and therapy of benign breast disease // Reproductive Medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals. 97. Fauser V.C.J.M. 2003. P. 487–494.
21. *Аракелов С.Э., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. и др.* Дифференциальный подход к лечению женщин, страдающих болезнями молочных желез в сочетании с миомой матки // Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. С. 5.
22. *Коновалова В.Н.* Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. № 6. С. 6–12.
23. *Кравчук Л.А., Буртушкина Н.К., Холодова Л.В.* Состояние молочных желез у женщин с климактерическим синдромом // Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. С. 36–37.
24. *Мустафин Ч.К.* Дисгормональные болезни молочной железы // Лечащий врач. 2009. № 11. С. 7–10.
25. *Свиштунова М.Н.* Дифференцированный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. С. 473–474.
26. *Голубятникова Е.В., Драничникова О.С., Оккель Ю.В.* Особенности состояния общего адаптационного синдрома при диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез // Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. С. 13–14.
27. *Даниленко Е.Г., Дубенко О.Д., Дубчак А.Е.* Коррекция психоэмоционального состояния у женщин с бесплодием и дисгормональными заболеваниями молочных желез // Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. С. 18–20.
28. *Сердюков И.Е.* Опыт лечения мастопатии у женщин в менопаузе // Онкология. 2008. Т. 10. № 4.

ОНКОЛОГИЯ



29. Cordina-Duverger E., Truong T., Anger A. et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 11.
30. Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 114. № 3. P. 448–454.
31. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
32. Агафонов А.В., Анетов С.С. Фиброзно-кистозная болезнь и методы ее коррекции с применением трансдермального геля с тестостероном // Материалы II Междисциплинарного форума «Медицина молочной железы». М.: Медиабюро Статус презенс, 2012. С. 2–4.
33. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии // Гинекология. 2005. Т. 7. № 4. С. 196–199.
34. Швецова О.Б. Возможности применения Прожестожеля у больных с масталгией // Гинекология. 2000. № 5.
35. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 44–46.
36. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Ханафиев Г.Х. и др. Перспективы использования Прожестожеля для повышения приемлемости заместительной гормональной терапии у женщин с дефицитом половых стероидов // Российский вестник акушерства и гинекологии. 2004. № 2. С. 58–61.
37. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. 2010. № 4.
38. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестерона у больных репродуктивного возраста с мастопатией // Акушерство и гинекология. 2012. № 2. С. 102–106.
39. Сутурина Л.В., Попова П.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9. № 2. С. 41–49.
40. Горин В.С., Емельянова О.В., Резниченко Е.В., Портнова А.В. Принципы лечения мастопатии // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2008. Т. 83. № 8. С. 9–14.
41. Лetyагин В.П. Лечение дисгормональных дисплазий молочных желез // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 23–25.
42. Пушкарев С.В., Скуридина И.В., Ткачук О.А. Рак молочной железы. Новосибирск: Сибмедиздат, 2003.
43. Климачева Т.Б., Чурилова Л.А. Диффузная мастопатия и гормональная контрацепция // Материалы научно-практической конференции. Барнаул, 1996. С. 23–25.
44. Малыхина Т.В. Проблемы контрацепции и рак молочной железы. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2003.
45. Чигин А.А. Контрацепция при диффузных доброкачественных заболеваниях молочных желез // Маммология. 1997. № 1. С. 3–8.
46. Anderson F.D., Heit H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive // Contraception. 2003. Vol. 68. № 2. P. 89–96.
47. Leonardi M. Hormonal contraception and benign breast disease. Evaluation of a treatment protocol for chronic mastopathy with mastalgia // Minerva Ginecol. 1997. Vol. 49. № 6. P. 271–276.
48. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G., Kahn K. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 50. № 12. P. 933–939.
49. Sillem M., Schneiderei R., Heithecker R., Mueck A.O. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2003. Vol. 8. № 3. P. 162–169.
50. Балтия Д., Сребрый А. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни молочной железы (мастопатии). www.mastopatia.ru/profi.html.

Hormone treatment of diffuse dyshormonal mammary dysplasia

I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin², N.V. Lyovkina²

¹I.M. Sechenov First Moscow state medical university

²N.N. Blokhin Russian cancer research center

Contact person: Irina Viktorovna Vysotskaya, vysotskaya.irina@mail.ru

Mastopathy is the most common benign breast disease in women. Pathological studies demonstrated association of breast cancer and fibrocystic breast disease in 46% of cases. Given effective methods of primary prevention of breast cancer in the general population are still under development, proper diagnosis and treatment of fibrocystic breast disease may be of particular importance for the prevention of breast cancer. The article addresses current approaches to medical treatment of dyshormonal mammary dysplasia.

Key words: dyshormonal dysplasia, mastopathy, breast cancer, hormone therapy



XIV КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

10–12 СЕНТЯБРЯ 2014 г.

САРАТОВСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ТЕАТР ОПЕРЫ И БАЛЕТА

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Научно-образовательная интеграция в урологии
- Фармакотерапия урологических заболеваний
- Значимость лучевых методов в диагностике и лечении урологических заболеваний
- Диагностика и лечение мочекаменной болезни у взрослых и детей
- Современные подходы в диагностике и лечении аденомы и рака простаты
- Интеграция урологии, гинекологии и абдоминальной хирургии
- Уроонкология
- Интегративные преемственные подходы в детской и взрослой урологии
- Уроандрология
- Травма мочеполовой системы и нейроурология

Вопросы, связанные с участием
в конференции
(регистрация, оплата участия,
проживание, заказ туристических
услуг, спонсорство):



Конгресс-оператор
«СТО Конгресс»

8 (495) 646 01 55

Генеральные спонсоры:



Платиновые спонсоры:





Показатели эффективности онкологической помощи жителям Санкт-Петербурга при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы

В.Ю. Старцев, В.В. Хижа, Г.Н. Иванов, Р.Э. Сеньков

Адрес для переписки: Владимир Юрьевич Старцев, vlad_startsev@mail.ru

В статье приведен анализ медико-статистических показателей оказания онкологической помощи жителям Санкт-Петербурга при урологических злокачественных новообразованиях за 2009–2013 гг. Продемонстрирована тенденция увеличения абсолютных и «грубых» показателей заболеваемости раком предстательной железы, почки и мочевого пузыря и смертности от него. Предложены направления совершенствования онкологической помощи населению мегаполиса.

Ключевые слова: *медико-статистические показатели, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, онкологическая помощь*

Анализ медико-статистических показателей заболеваемости раком и смертности от него позволяет выявить реальные потребности во врачах и среднем медицинском персонале, специализированных койках и материально-техническом обеспечении такой дорогостоящей отрасли здравоохранения, как онкология. В связи с этим были проанализированы результаты оказания онкологической помощи жителям Санкт-Петербурга при урологических злокачественных новообразованиях (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) С60–67) за 2009–2013 гг. Для этого были изучены медико-статистические показатели государственной отчетности: формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественны-

ми заболеваниями» и № 35 «Отчет о больных злокачественными новообразованиями», показатели учетных форм № 027-1/У «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием» и № 030-ГРР «Регистрационная карта больного злокачественным новообразованием», а также данные Петростата.

Анализ данных показал, что с 2009 по 2013 г. в России отмечается увеличение случаев развития злокачественных новообразований (ЗНО) органов мочеполовой системы [1–3]. В структуре онкологических заболеваний доля рака органов мочеполовой системы увеличилась на 0,8% (с 11,2 до 12,0%), а в Санкт-Петербурге – на 3,6% (с 8,2 до 11,8%). При этом абсолютное число умерших, у которых было диагностировано данное заболевание, в России

увеличилось незначительно – всего на 0,1% (с 8,8 до 8,9%). В Санкт-Петербурге, напротив, смертность увеличилась почти в 2 раза – с 5,7 до 9,7%, что стало стимулом для изучения других параметров эффективности деятельности онкологической службы города.

За 2009–2013 гг. в Санкт-Петербурге количество больных с впервые выявленным раком предстательной железы увеличилось на 18,3%, мочевого пузыря и почки – на 15,0 и 5,7% соответственно. Одновременно «грубые» показатели (на 100 тыс. человек) заболеваемости раком органов мочеполовой системы изменились.

С 2009 по 2013 г. у мужчин заболеваемость раком предстательной железы повысилась с 45,5 до 48,8 на 100 тыс. человек, при этом снизилась заболеваемость раком почки и мочевого пузыря (табл. 1). У женщин, напротив, отмечен незначительный рост случаев образования злокачественных опухолей в почке и мочевом пузыре (табл. 1).

На основании анализа показателей формы № 7 было установлено, что в 2013 г. в структуре урологических злокачественных новообразований (УЗНО) у мужчин большая часть приходится на ЗНО предстательной железы – 55,3% (рис. 1), у женщин на ЗНО почки – около 70% (рис. 1). Была отмечена тенденция к увеличению возрастно-половых показателей заболеваемости раком



органов мочеполовой системы. У мужчин пик заболеваемости приходится на 45–50 лет – +16,9% (рис. 2), у женщин после 65 лет – +11,3% (рис. 3).

Частота морфологически подтвержденных диагнозов согласно показателям формы № 35 с 2009 по 2010 г. выросла с 88,3 до 90,5%, в 2011 г. снизилась до 84,4%. В 2013 г. было зафиксировано незначительное увеличение этого показателя до 84,8% (табл. 2).

Такое изменение показателя «морфологически подтвержденные диагнозы» скорее всего обусловлено особенностями статистического учета в Санкт-Петербурге: до 2011 г. сведения о морфологически подтвержденном диагнозе «рак почки» в учетные формы не вносились.

По отдельным видам УЗНО, например раку предстательной железы, частота морфологически подтвержденных диагнозов с 2009 по 2013 г. увеличилась с 90,9 до 93,8% (рис. 4). Это также можно объяснить особенностями становления системы статистического учета ЗНО в период 2009–2013 гг. Повышение данного показателя в 2013 г. свидетельствует об улучшении диагностики рака предстательной железы и налаживании взаимодействия между онкологической и морфологической службами Санкт-Петербурга. Грамотное определение стадии опухоли повышает эффективность медицинской помощи, оказываемой пациентам с УЗНО. В Санкт-Петербурге за 2012 и 2013 гг. УЗНО на начальных стадиях верифицированы в 61% (26,5 + 34,5) случаев (табл. 3). Это значительно выше аналогичного показателя по России – 55% [2, 3]. Анализ данных формы № 35 показал, что за 2009–2013 гг. количество больных раком почки и мочевого пузыря, впервые диагностированным на начальных стадиях, уменьшилось на 18,4% ((48,2 - 39,6) + (33,5 - 23,7)) и 11,1% ((43,9 - 41,4) + (33,0 - 24,4)) соответственно (табл. 3). Следовательно, увеличилось количество пациентов, у которых опухолевый процесс в почке или мочевом пузыре выявлен несвоевременно. Согласно форме № 35 удельный вес больных

Таблица 1. Динамика «грубых» показателей заболеваемости ЗНО органов мочеполовой системы на 100 тыс. человек

Злокачественное новообразование	Код по МКБ-10	Годы наблюдения				
		2009	2010	2011	2012	2013
Мужчины						
Предстательной железы	C61	45,5	45,6	43,8	44,3	48,8
Почки	C64	19,4	19,8	16,0	17,4	17,9
Мочевого пузыря	C67	17,2	19,0	16,5	14,4	18,0
Полового члена	C60	0,8	0,8	0,7	1,0	1,0
Яичка	C62	2,4	2,2	2,3	2,8	2,6
Всего	C60-67	85,3	87,4	79,3	80,9	88,3
Женщины						
Почки	C64	13,8	14,2	12,7	12,9	14,0
Мочевого пузыря	C67	5,8	5,8	4,5	5,6	6,0
Всего	C60-67	19,6	20,0	17,2	18,5	20,0

Таблица 2. Динамика показателя морфологически подтвержденных диагнозов УЗНО, %

Злокачественное новообразование	Код по МКБ-10	Годы наблюдения				
		2009	2010	2011	2012	2013
Предстательной железы	C61	90,9	92,0	91,6	91,2	93,8
Почки	C64	–	–	74,6	76,4	71,3
Мочевого пузыря	C67	83,5	87,8	83,7	83,2	85,8
Всего	C60-67	88,3*	90,5*	84,4*	84,6*	84,8*

* Среднее значение.

Таблица 3. Распределение пациентов с впервые диагностированным УЗНО по стадиям заболевания за 2009–2013 гг.

Злокачественное новообразование	Код по МКБ-10	Количество, абс. число	Распределение пациентов с учетом стадии УЗНО, %				
			Первая (2013/2009)	Вторая (2013/2009)	Третья (2013)	Четвертая (2013)	Не указана (2013)
Предстательной железы	C61	918	9,7/7,6	47,3/56	31,7	8,5	2,7
Почки	C64	642	39,6/48,2	23,7/33,5	19,1	11,2	6,3
Мочевого пузыря	C67	458	41,4/43,9	24,4/33,0	23,6	5,7	4,9
Всего	C60-67	2018	26,5*	34,5*	25,9*	8,7*	4,4*

* Среднее значение.

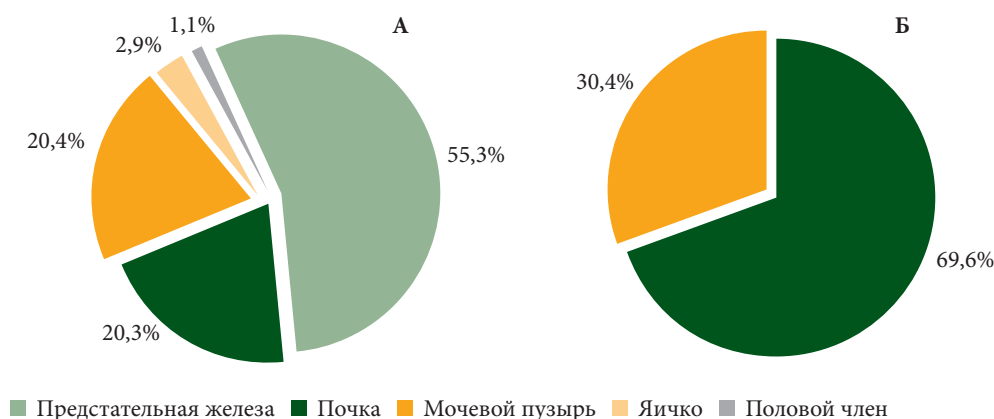


Рис. 1. Структура заболеваемости ЗНО органов мочеполовой системы в 2013 г. (А – мужчины, Б – женщины)

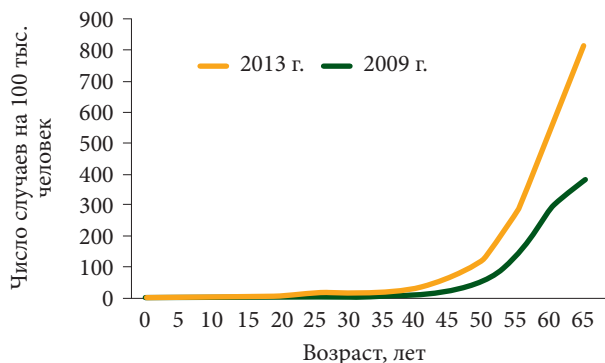


Рис. 2. Возрастная динамика заболеваемости ЗНО органов мочеполовой системы у мужчин

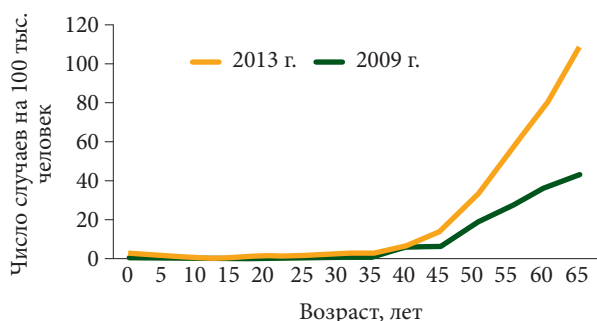


Рис. 3. Возрастная динамика заболеваемости ЗНО органов мочеполовой системы у женщин

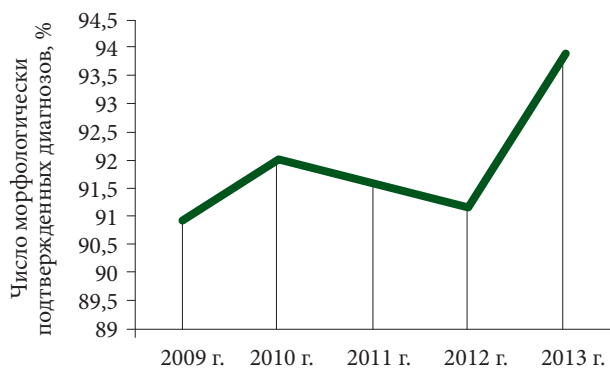


Рис. 4. Динамика показателя морфологически подтвержденного диагноза «рак предстательной железы»

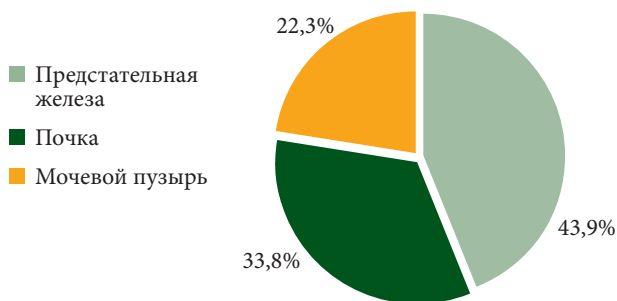


Рис. 5. Структура смертности от УЗНО в 2013 г.

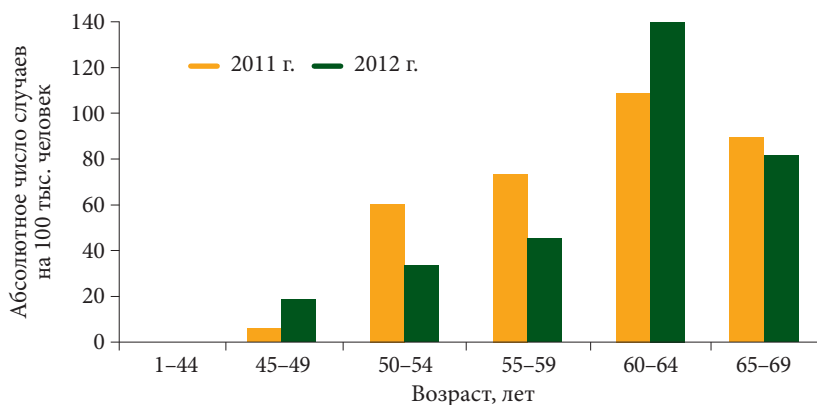


Рис. 6. Сравнение показателя потерянных лет потенциальной жизни при ЗНО предстательной железы

раком мочевого пузыря IV стадии увеличился с 3,5 до 5,7%, удельный вес больных раком предстательной железы уменьшился незначительно – на 0,3%.

Исходя из анализа данных формы № 35 можно констатировать, что показатель одногодичной летальности (количество больных, проживших менее 12 месяцев с момента диагностирования ЗНО) с 2009 по 2013 г. повысился у больных раком мочевого пузыря с 17,3 до 20,3%. Это косвенно свидетельствует о несвоевременном диагностировании ЗНО мочевого пузыря в Санкт-Петербурге (табл. 4). Важным показателем эффективности лечебно-диагностических мероприятий является индекс соотношения количества умерших от рака органов мочеполовой системы и количества заболевших. Данный показатель с 2009 по 2012 г. в России планомерно снижался с 44,9 до 40,9% [2, 3], в Санкт-Петербурге увеличивался с 42,8 до 47,9%. Это свидетельствует о поздней диагностике УЗНО и несвоевременности лечебных мероприятий.

Так, с 2011 по 2013 г. смертельных случаев от УЗНО стало больше на 37,8 на 100 тыс. человек (с 266,3 до 304,1 на 100 тыс. человек). Заметим, в расчет не принимались данные за 2009 и 2010 гг., поскольку сведения о больных раком почки в отчетные формы в эти годы не вносились (табл. 5). С 2000 по 2013 г. «грубый» показатель частоты летальных исходов среди больных раком пред-

стательной железы увеличился с 15,1 до 22,3 на 100 тыс. человек (прирост 47,7%) [4]. Следовательно, за 14 лет число смертей среди больных раком предстательной железы увеличилось почти в 1,5 раза.

Структура смертности от УЗНО в 2013 г. в Санкт-Петербурге представлена на рис. 5.

Поскольку в 2013 г. смертность от УЗНО в структуре смертности от ЗНО составила 10,2% случаев: рак предстательной железы – 4,5%, почки и мочевого пузыря – 3,4 и 2,3% соответственно, рост заболеваемости раком органов мочеполовой системы и смертности от него за период наблюдения обусловлен увеличением количества смертей от рака предстательной железы.

Для оценки преждевременной смерти от УЗНО мы использовали показатель, применяемый в европейских эпидемиологических исследованиях, – число потерянных лет потенциальной жизни. Это количество лет, которые человек мог бы прожить до определенного возраста (в данном случае до 70 лет). Методика исследования была разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). С 90-х гг. прошлого века указанная методика применяется во многих странах мира [5]. В России исследования на ее основе проводятся с 2006 г. [6], в Санкт-Петербурге – с 2012 г. Динамика смертности больных разных возрастных групп от рака пред-



стательной железы за 2011 и 2012 гг. представлена на рис. 6.

В 2012 г. было отмечено увеличение количества больных раком предстательной железы, не доживших до 70 лет, в двух возрастных группах – 60–64 года и 45–49 лет (рис. 6). Полученные данные (рис. 2 и 6) демонстрируют, что смерть от рака предстательной железы часто фиксируется у людей пожилого возраста, а также среди трудоспособного населения Санкт-Петербурга.

Итак, анализ статистических данных свидетельствует о том, что заболеваемость раком органов мочеполовой системы и смертность от него продолжают расти. Для изменения статистической картины необходимо предпринять следующие шаги:

- улучшить качество статистического учета пациентов с УЗНО путем проведения мониторинга больных с подозрением на ЗНО. Это позволит оперативно устанавливать сроки и этапы обследования;
- внедрить единую систему кодирования ЗНО на основании МКБ-10. В то же время грамотная оценка стадии опухолевого процесса позволит определить

Таблица 4. Изменение показателя одногодичной летальности у больных УЗНО на 100 тыс. человек

Злокачественное новообразование	Код по МКБ-10	Годы наблюдения				
		2009	2010	2011	2012	2013
Предстательной железы	C61	14,0	10,6	12,8	10,4	13,4
Почки	C 64	–	–	–	18,5	18,7
Мочевого пузыря	C67	17,3	13,6	15,9	22,3	20,3
Всего	C60–67	12,5*	11,6*	21,6*	15,4*	16,4*

* Среднее значение.

Таблица 5. Динамика смертности пациентов с УЗНО на 100 тыс. человек

Злокачественное новообразование	Код по МКБ-10	Годы наблюдения				
		2009	2010	2011	2012	2013
Предстательной железы	C61	91,9	104,9	104,4	115,1	123,0
Почки	C 64	–	–	84,5	92,0	97,7
Мочевого пузыря	C67	75,4	80,4	77,4	79,0	83,4
Всего	C61–67	167,3	185,3	266,3	286,1	304,1

последовательность оказания медицинской помощи;

- продолжить формирование теоретической базы по онкоурологии и включить ее в программу сертификационных курсов для урологов и онкологов;
- улучшить оказание медицинской помощи больным УЗНО, особенно пациентам с впервые выявленным раком предста-

тельной железы и пациентам с гормонорезистентным раком: совершенствовать хирургический, лекарственный, лучевой методы лечения и обеспечить полноценное диспансерное наблюдение;

- проводить онкоэпидемиологические исследования в Санкт-Петербурге, чтобы своевременно выявлять новые случаи ЗНО. ☺

Литература

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010–2011 годах // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 2. С. 10–17.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
4. Онкологическая служба Санкт-Петербурга / под ред. В.М. Мерабишвили. СПб., 2013.
5. Froberg D.G., Kane R.L. Methodology for measuring health-state preferences – II: Scaling methods // J. Clin. Epidemiol. 1989. Vol. 42 № 5. P. 459–471.
6. Социально-экономические аспекты инвалидности / под ред. Ю.В. Михайловой, А.Е. Ивановой. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2006.

Efficacy measures of oncological care for patients with urogenital malignancies in Saint-Petersburg

V.Yu. Startsev, V.V. Khizha, G.N. Ivanov, R.E. Senkov

Saint-Petersburg medical information-analytical center

Contact person: Vladimir Yuryevich Startsev, vlad_startsev@mail.ru

The article analyzes medical statistical characteristics of oncological care for urological malignancies in Saint-Petersburg during the years 2009–2013. The analysis demonstrates a trend of increase in absolute and raw incidence rates of prostatic cancer, kidney cancer and bladder cancer as well as increase in mortality due to the diseases. The authors discuss the ways to improve oncological care for megapolital population.

Key words: medical statistical characteristics, prostatic cancer, kidney cancer, bladder cancer, oncological care



Болезнь Гоше: актуальные вопросы заместительной ферментной терапии

Одной из наиболее распространенных среди редких наследственных лизосомных болезней накопления является болезнь Гоше – системное заболевание, в основе которого лежит наследственный дефект метаболизма. В рамках симпозиума компании «Джензайм» ведущие специалисты из Гематологического научного центра (Москва) рассмотрели характерные клинические проявления, современные методы диагностики и терапии болезни Гоше. Было отмечено, что современный уровень лабораторной диагностики и наличие эффективных препаратов заместительной ферментной терапии позволяют изменить прогноз и течение этого тяжелого заболевания.



К.м.н.
К.А. Лукина

Болезнь Гоше – одна из наиболее часто встречающихся форм наследственных ферментопатий. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности лизосомального фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма, – кислой бета-глюкоцидазы (глюкоцереброзидазы). Ген глюкоцереброзидазы локализуется в регионе q21 на первой хромосоме. Недостаток активности фермента или отсутствие

Негативная роль спленэктомии при болезни Гоше

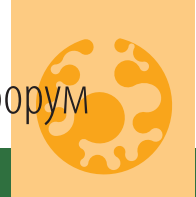
глюкоцереброзидазы приводят к накоплению в лизосомах макрофагов не утилизируемых липидов и соответственно субстрата болезни – клеток Гоше, перегруженных глюкоцереброзидом.

В зависимости от клинического течения выделяют три типа болезни Гоше на основании наличия или отсутствия симптомов поражения центральной нервной системы. Наиболее распространен первый тип болезни Гоше, характеризующийся отсутствием вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы. Два других типа болезни связаны с наличием неврологической симптоматики. Второй тип – острый нейронопатический – встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением центральной нервной системы. Заканчивается летальным исходом на первом-втором году жизни. У пациентов с третьим типом бо-

лезни Гоше (хроническим нейронопатическим) неврологические симптомы, отличающиеся более медленным прогрессированием, могут проявляться и в раннем, и в подростковом возрасте.

Для клинической картины болезни Гоше характерны спленомегалия, гепатомегалия, цитопения, поражение костно-суставной системы. Кира Анатольевна ЛУКИНА, к.м.н., отметила, что степень поражения костно-суставной системы определяет тяжесть течения заболевания. Поражения костей характеризуются исключительной гетерогенностью и варьируют от бессимптомной остеопении до тяжелого остеопороза с множественными патологическими переломами и остеонекрозами.

В настоящее время золотым стандартом лечения болезни Гоше является пожизненное назначение заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюко-



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

цереброзидазой. Препарат вводится внутривенно в течение полутора-двух часов один раз в две недели, дозировка варьирует от 15 до 120 ЕД/кг массы тела. При определении дозировки препарата учитывают степень тяжести заболевания, возраст пациента, вовлечение в патологический процесс костной системы.

До появления заместительной ферментной терапии для нормализации показателей крови у пациентов с выраженной спленомегалией единственным способом лечения была спленэктомия. Однако накопленный клинический опыт ведения таких пациентов показал, что после удаления селезенки клетки Гоше накапливаются в костях, легких, печени, приводя к развитию необратимых изменений: цирроза печени, прогрессирующего поражения костей и суставов, фиброза легких и сердечной недостаточности. Таким образом, показания к спленэктомии на сегодняшний день ограничиваются спонтанным или травматическим разрывом селезенки.

Докладчик привела результаты исследования, целью которого было изучение связи предшествующей спленэктомии и тяжелых поражений костно-суставной системы. Группу исследования составили 100 пациентов с болезнью Гоше первого типа (36 мужчин и 64 женщины в возрасте от 16 до 79 лет, медиана – 30 лет). У всех пациентов диагноз был подтвержден ферментной диагностикой – определялась активность кислой бета-глюкозидазы в лейкоцитах крови. В ходе исследования проведена сравнительная характеристика пациентов, перенесших спленэктомию (n = 39), и пациентов неспленэктомизированных (n = 61). Результаты сравнительного анализа показали, что спленомегалия выявлялась у всех неспленэктомизированных пациентов (100%), гепатомегалия присутствовала у большинства пациентов после спленэктомии и без

После удаления селезенки клетки Гоше накапливаются в костях, легких, печени, приводя к развитию необратимых изменений: цирроза печени, прогрессирующего поражения костей и суставов, фиброза легких и сердечной недостаточности

нее. Поражения костей имели все пациенты. Среди неспленэктомизированных пациентов тромбоцитопения встречалась в 100% случаев, анемия и лейкопения – в 50% случаев. У спленэктомизированных пациентов анемия зафиксирована в 31% случаев, тромбоцитопения – в 15%, лейкопения – в 5%.

Степень тяжести поражения костно-суставной системы у пациентов оценивали с помощью рентгенографии и магнитно-резонансной томографии бедренных костей, тазобедренных и коленных суставов. Все пациенты были осмотрены ортопедом. Критерии оценки тяжести поражения костно-суставной системы включали инфильтрацию костного мозга бедренных костей клетками Гоше, наличие остеонекрозов (диафизы/метафизы бедренных костей), асептических некрозов (головки бедренных костей), патологических переломов.

Легкое поражение (инфильтрация костного мозга бедренных костей клетками Гоше) было установлено у 14 пациентов. Умеренно тяжелое поражение костей определялось у 58 пациентов, помимо инфильтрации костного мозга у них отмечены очаги некрозов в диафизах и метафизах бедренных костей. У 25 пациентов с тяжелым поражением костей были выявлены не только инфильтрация костного мозга клетками Гоше и очаги остеонекроза, но и асептические некрозы головок бедренных костей с развитием вторичных артрозов. В отдельную группу были определены пациенты со сверхтяжелым поражением костно-

суставной системы, у которых помимо всех вышеперечисленных патологий выявлен тяжелый остеопороз с множественными патологическими переломами трубчатых костей. Результаты сравнительного исследования показали, что среди пациентов со спленэктомией в анамнезе более половины (51%) имели тяжелое и сверхтяжелое поражение костей. В то же время среди неспленэктомизированных пациентов тяжелое и сверхтяжелое поражение костей имели только 13%.

Средний возраст проведения спленэктомии у пациентов с легким и умеренным поражением костей составил 19,6 года, а у пациентов с тяжелым и сверхтяжелым поражением костно-суставной системы – 11,5 года. Результаты исследования подтвердили: чем раньше проведена спленэктомия, тем выше риск развития тяжелых поражений костей и суставов.

Таким образом, показано, что спленэктомия ассоциируется с регрессом цитопенического синдрома, но является фактором риска развития тяжелого поражения костно-суставной системы. Проведение спленэктомии при установленном диагнозе «болезнь Гоше» возможно только по абсолютным показаниям. Болезнь Гоше следует исключать у всех пациентов с спленомегалией и цитопенией неясного генеза и проводить биохимический анализ активности бета-глюкоцереброзидазы до принятия решения о необходимости лечебно-диагностической

Онкология



К.м.н.
Р.Б. Чавынчак

спленэктомии.

Увеличение в размерах селезенки (спленомегалия) является самым частым и наиболее ранним признаком болезни Гоше. Размеры селезенки могут увеличиваться во много раз, при этом она может занимать практически всю брюшную полость. В связи с этим у пациентов с болезнью Гоше развиваются тяжелые состояния – анемия, тромбоцитопения. Проведение спленэктомии пациентам с болезнью Гоше с выраженной спленомегалией оправданно в единичных случаях при специальных показаниях. Роланда Борисовна ЧАВЫНЧАК продемонстрировала клинический случай, когда проведение спленэктомии при болезни Гоше было оправданным.

В Гематологическом научном центре наблюдалась пациентка 1990 г.р. Особенностью анамнеза является обнаружение у пациентки в раннем детстве фебрилитета, в связи с чем ей

Клиническая демонстрация: когда спленэктомия оправдана

была показана диета и лечебное питание. В 2006 г. в возрасте 16 лет у пациентки диагностированы спленомегалия и панцитопения. На основании клинических и лабораторных данных была диагностирована болезнь Гоше. Диагноз верифицирован энзимодиагностикой, зафиксированы снижение уровня бета-D-глюкозидазы (1,8 нМ/мг/ч) и повышение уровня хитотриозидазы (18 230 нМ/мл/ч). Пациентка впервые была госпитализирована в Гематологический научный центр в 2007 г. в возрасте 17 лет. В клинической картине отмечали отставание физического (масса тела 41 кг, рост 152 см) и психического развития. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружена выраженная спленомегалия (321 × 108 мм). При рентгенологическом исследовании костно-суставной системы клинически значимого поражения выявлено не было. Результаты лабораторных исследований крови показали снижение уровня гемоглобина до 61 г/л, тромбоцитопению 28,0 × 10⁹/л, лейкопению 3,6 × 10⁹/л, уровень общего белка 58 г/л. Отмечена гиперферритинемия 2532,6 мкг/л, определены уровень железа 13,6 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки 66,9 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом 20,3%.

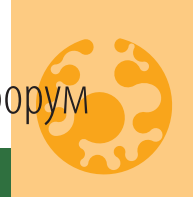
На основании установленного диагноза пациентке при выписке была рекомендована заместительная ферментная терапия в дозе 30 ЕД/кг, что составляло 1200 ЕД на введение. Заместительная ферментная терапия продолжалась с 2007 по 2013 г. Через два года отмечена положительная динамика с повышением уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов. Однако через четыре года от начала лечения зафиксировано постепенное ухудшение лабораторных

показателей. В 2013 г. пациентку (23 года) в тяжелом состоянии снова госпитализировали в Гематологический научный центр. Масса тела пациентки на этот момент составляла 59 кг при росте 162 см. У больной проявлялись выраженные симптомы анемизации, а также спонтанный геморрагический синдром (сыпь на коже). На УЗИ выявлена гигантская спленомегалия (310 × 112 мм). Результаты лабораторных исследований: уровень гемоглобина в крови 40 г/л, тромбоциты 17,0 × 10⁹/л, лейкоциты 2,5 × 10⁹/л, общий белок 60 г/л, ферритин 176 нг/мл, сывороточное железо 6,0 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – 61 мкмоль/л. Для исключения другого аутоиммунного заболевания, учитывая длительную заместительную ферментную терапию, пациентку обследовали на наличие признаков наследственного гемолиза. Признаки гемолиза не были обнаружены. Пациентке проведено исследование состояния костно-суставной системы. При магнитно-резонансной томографии костей отмечена выраженная инфильтрация костного мозга. Таким образом, клиническая и лабораторная картина у больной была представлена гигантской спленомегалией и глубокой панцитопенией – симптомокомплексом, по выраженности соответствующим болезни Гоше без ферментозаместительной терапии.

Учитывая гигантские размеры селезенки и наличие инфаркта, панцитопению с зависимостью от гемотрансфузий, пациентке было решено провести спленэктомию с лечебной и диагностической целями.

Абдоминальную спленэктомию и биопсию печени провели 24 июля 2013 г. Кровопотеря у пациентки составила 1300 мл. Ранний послеоперационный период прошел без

Проведение спленэктомии пациентам с болезнью Гоше с выраженной спленомегалией оправданно в единичных случаях при специальных показаниях



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

особенностей. Во время операции была удалена селезенка массой 4 кг, занимающая практически всю брюшную полость.

Проведено гистологическое исследование тканей селезенки, при котором выявлена ее инфильтрация клетками Гоше. Дальнейший послеоперационный период протекал с постспленэктомическим тромбоцитозом ($1600,0 \times 10^9/\text{л}$) и развитием пристеночного тромбоза правой ветви воротной вены, обнаруженным при проведении УЗИ. Пациентке была назначена антикоагулянтная и дезагрегантная терапия. Контрольное УЗИ показало реканализацию тромбоза правой воротной вены. При

выписке из Гематологического научно-исследовательского центра состояние больной удовлетворительное, лабораторные показатели крови: гемоглобин 99 г/л, тромбоциты $960,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $10,0 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза 67 Е/л, аланинаминотрансфераза 132 Е/л, железо 1,9 мкмоль/л.

Через семь месяцев после проведенной спленэктомии и шести с половиной лет заместительной ферментной терапии пациентка снова была обследована в Гематологическом научном центре. Состояние ее удовлетворительное, уровень гемоглобина в крови 130 г/л, тромбоцитов $250,0 \times 10^9/\text{л}$,

лейкоцитов $11,0 \times 10^9/\text{л}$. Результаты показателей биохимического исследования крови в норме. В связи с крайне затрудненным венозным доступом пациентке рекомендован режим введения препарата заместительной ферментной терапии Церезим* (имиглюцераза) по 1600 ЕД один раз в месяц.

Накопление клеток Гоше в селезенке ведет к развитию гиперспленизма, последующей анемии и уменьшению количества тромбоцитов в крови. Учитывая высокий риск возникновения осложнений, проведение лечебно-диагностической спленэктомии пациентам с болезнью Гоше оп-

Беременность и роды у пациенток с болезнью Гоше

равданно в редких случаях.

Доклад Елены Павловны СЫСОВОЙ был посвящен проблемам ведения беременности и родоразрешения у женщин с болезнью Гоше. Первое описание течения беременности у девяти пациенток с болезнью Гоше было сделано в 1953 г. Беременности закончились рождением девяти здоровых детей, из чего был сделан вывод, что беременность не противопоказана пациенткам с болезнью Гоше¹.

Однако специалистов по-прежнему интересовало много вопросов: как болезнь Гоше влияет на беременность и способность больной родить ребенка, как беременность, роды и лактация в свою очередь сказываются на течении болезни Гоше. Было проведено несколько исследований, в том числе ретроспективных, на основании опросников. Так, в исследовании, длившемся 50 лет (1952–2002), были зарегис-

трированы 302 беременности, которые закончились рождением 264 здоровых детей (88% благополучных исходов).

Потенциальный риск для здоровья пациентки с болезнью Гоше обусловлен тем, что во время и после беременности могут усугубляться основные проявления заболевания, такие как цитопения (анемия, тромбоцитопения), массивная гепатомегалия и спленомегалия, коагуляционные нарушения, поражения костно-суставной системы².

В 2009 г. были опубликованы результаты анализа исследований 91 научного центра. Проанализированы исходы и течение беременности у 416 пациенток с болезнью Гоше в сравнении с 247 небеременными пациентками³.

Группы беременных были разделены на получающих ($n=78$) и не получающих ($n=338$) заместительную ферментную терапию. У больных первой группы было



К.м.н.
Е.П. Сысоева

достоверно выше количество своевременных родов, тогда как в группе больных без заместительной ферментной терапии было выше количество преждевременных родов, мертворожденных детей и спонтанных аборт. Ухудшение общего состояния, усиление болей, частота развития остеонекрозов отмечены среди пациенток, не принимавших заместительную терапию. Таким образом, состояние беременных с болезнью Гоше в результате заместительной ферментной терапии было ста-

¹ Bromberg Y.M., Toaff R., Diengott D. Pregnancy and Gaucher's disease // Brit. Med. J. 1953. Vol. 2. № 4839. P. 761–763.

² Granovsky-Grisaru S., Belmatoug N., vom Dahl S. et al. The management of pregnancy in Gaucher disease // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. Vol. 156. № 1. P. 3–8.

³ Zimran A., Morris E., Mengel E., Kaplan P. et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause) // Blood Cells Mol. Dis. 2009. Vol. 43. № 3. P. 264–288.



бильным благодаря поддержанию хороших гематологических показателей и стабилизации состояния иммунной системы.

Важным моментом после родов у пациенток с болезнью Гоше является период лактации. У здоровых женщин за время лактации наблюдается потеря 3–7% костной массы, которая самостоятельно восстанавливается в течение года после окончания грудного вскармливания. Для пациенток с болезнью Гоше это клинически значимые показатели, поэтому желательно ограничить длительность лактации шестью месяцами. Влияние заместительной ферментной терапии на грудное вскармливание было проанализировано только в одном исследовании⁴. В стандартном режиме больным вводилась в течение часа один раз в две недели имиглюцераза в дозе 60 ЕД/кг. Шесть месяцев исследовали концентрацию фермента в сыворотке крови и грудном молоке до инфузии и фармакокинетику в течение 24 часов после инфузии. В ходе исследования показано незначительное повышение концентрации имиглюцеразы в первой порции грудного молока после инфузии.

Е.П. Сысоева представила опыт ведения беременности у пациенток с болезнью Гоше в отделении орфанных заболеваний Гематологического научного центра. В последние годы в це-

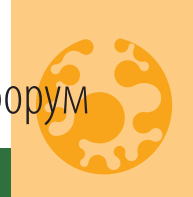
нтре наблюдались 107 пациенток с болезнью Гоше, из них 43 были беременны. У 64 женщин беременности не было по разным причинам: не планировали заводить ребенка из-за юного возраста, плохого самочувствия ($n = 37$) или по социальным причинам ($n = 22$), в связи с первичным бесплодием ($n = 4$) и бесплодием, обусловленным медицинским абортom с перевязкой маточных труб ($n = 1$). Отмечены положительные исходы наблюдаемых беременностей у пациенток, получавших заместительную ферментную терапию. Так, в группе из 13 беременных, получавших заместительную ферментную терапию, родились девять здоровых детей (одна трубная беременность прооперирована, три пациентки на 14–31 неделе без осложнений). Многие пациентки с болезнью Гоше, наблюдавшиеся в Гематологическом научном центре, имеют более одного ребенка. Одна родила четверых детей еще до постановки диагноза и начала терапии. Четыре пациентки имеют по три ребенка, причем третьего вынашивали на фоне заместительной ферментной терапии. Е.П. Сысоева привела несколько клинических примеров. Пациентка О.Б. (1983 г.р.). В пять лет больной поставлен диагноз «болезнь Гоше» и проведена спленэктомия. В 2007 г. у пациентки (24 года) наступила беременность, протекающая без осложнений. Однако она была прервана на 21–22 неделе по настоянию акушеров-гинекологов на основании диагноза «болезнь Гоше». С 2009 г. пациентка получала заместительную ферментную терапию 1600–1200 ЕД один раз в две недели. В 2012 г. у пациентки снова наступила беременность, протекавшая без осложнений. При родах выполнено плановое кесарево сечение.

Операция прошла без осложнений, ребенок здоров.

Пациентка М.Х. (41 год), диагноз «болезнь Гоше 1-го типа» поставлен в 14 лет и проведена спленэктомия. Масса селезенки 2700 г. Наблюдался асептический некроз головок бедренных костей, вторичный коксартроз IV стадии. С 2008 г. ей проводили заместительную ферментную терапию. В 2010 г. проведено эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Диагностирован деформирующий остеоартроз коленных суставов I–II стадии. В 2012 г. наступила беременность на фоне продолжающейся заместительной ферментной терапии. Родоразрешение с помощью кесарева сечения здоровым ребенком, без осложнений. Через год после рождения ребенка пациентка снова поступала в Гематологический научный центр для обследования и проведения эндопротезирования правого тазобедренного сустава. После оперативного вмешательства движение в суставах полностью восстановлено. Е.П. Сысоева подчеркнула, что среди наблюдаемых в Гематологическом научном центре пациенток с болезнью Гоше летальных исходов во время родоразрешения и в послеродовой период не отмечено. Более того, беременность и роды протекали у женщин без осложнений и до начала заместительной ферментной терапии. Таким образом, болезнь Гоше не является противопоказанием для беременности. Планировать беременность таким пациенткам целесообразно после достижения целей лечения заместительной ферментной терапии. В настоящее время доказана безопасность проведения во время беременности и лактации заместительной терапии, однако вопрос о ее продолжении в эти периоды должен решаться

Болезнь Гоше не является противопоказанием для наступления беременности. Планировать беременность целесообразно после достижения целей лечения на фоне заместительной ферментной терапии

⁴ Sekijima Y., Ohashi T., Ohira S. et al. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk // Clin. Ther. 2010. Vol. 32. № 12. P. 2048–2052.



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

индивидуально в каждом конкретном случае.

При этом планирование и мониторинг беременности у пациенток с болезнью Гоше требуют мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов разного профиля: гематолога, ортопеда, акушера. Необходимо проведение генетического консультирования будущих родителей.

На этапах планирования беременности пациенткам с болезнью Гоше показано полное обследование, включающее осмотры и консультации врачей-специалистов (гематолога, ортопеда, гинеколога) и проведение магнитно-резонансной томографии, денситометрии костей. Больным корректируют выявленные метаболические на-

рушения, такие как дефицит витамина B_{12} , фолатов, витамина D. Следует также отменить прием бисфосфонатов за 6–12 месяцев до предполагаемого зачатия. Важным компонентом ведения беременности у пациенток с болезнью Гоше является мониторинг, в процессе которого оценивают симптомы болезни в динамике по результатам общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, а также УЗИ (контроль размеров печени и селезенки). Врачи также отслеживают наличие оссалгического синдрома, коморбидных состояний пациенток с болезнью Гоше. Необходимо рассмотреть способы родоразрешения исходя из индивидуальных особенностей анамнеза, тяжести болезни Гоше и течения беременности. Показа-

ниями к оперативному родоразрешению являются акушерско-гинекологическая патология, массивная спленомегалия, тромбоцитопения $< 30-50 \times 10^9/\text{л}$, деформация костей таза, обусловленная болезнью Гоше.

Таким образом, профессиональное ведение беременности делает возможным рождение здорового ребенка у пациенток с болезнью Гоше, что ранее считалось практически недоступным. Мультидисциплинарный подход к планированию и ведению беременности у таких пациенток, мониторинг симптомов болезни Гоше и назначение заместительной ферментной терапии по показаниям способны минимизировать риск осложнений во время беременности и в послеродовой период.

Болезнь Гоше. Возможности хирургического ортопедического лечения

Поражение костей при болезни Гоше варьирует в зависимости от тяжести заболевания и может привести к необратимым ортопедическим дефектам. Василий Евгеньевич МАМОНОВ, научный руководитель отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии, определил современные цели и методы хирургического ортопедического лечения пациентов с болезнью Гоше. В отсутствие заместительной ферментной терапии поражение костей при болезни Гоше приводит к перманентному разрушению костной ткани и инвалидизации пациентов. Заместительная ферментная терапия предотвращает большую часть клинических проявлений болезни, однако для этого необходимы раннее выявление, соответствующее лечение и мониторинг костной патологии. Оперативного ортопедического лечения при болезни Гоше требу-

ет следующая патология костно-суставной системы:

- патологические переломы;
- асептический некроз эпифизов с формированием вторичных артрозов и без них;
- осевые деформации конечностей;
- остеомиелит, деструктивный гнойный артрит, инфекция, связанная с наличием имплантов.

Цель оперативного ортопедического лечения пациентов с болезнью Гоше – восстановление утраченной функции при ее ограничении или утрате, санация очага гнойной инфекции. Методами достижения этой цели являются остеосинтез, эндопротезирование суставов, артродезирующие операции, корригирующая остеотомия и некрсеквестрэктомия, мышечная пластика очага остеомиелита. В.Е. Мамонов поделился опытом оперативного лечения костно-суставной патологии при бо-



К.м.н.
В.Е. Мамонов

лезни Гоше в Гематологическом научном центре. В 2005–2013 гг. в центре выполнено 25 хирургических операций у мужчин (24%) и женщин (76%). Средний возраст пациентов на момент операции составил 31 год (17–55 лет). Тотальное эндопротезирование суставов выполнено в 15 случаях, в том числе четыре ревизионных эндопротезирования. Проведены остеосинтез переломов длинных трубчатых костей в шести случаях и оперативные вмешательства по поводу остеомиелита в четырех случаях.



За время наблюдения за пациентами с болезнью Гоше и аваскулярным некрозом головки бедренной кости была выявлена следующая закономерность. В дебюте аваскулярного некроза в детском возрасте преобладают процессы ремоделирования. С ростом ребенка форма головки бедра изменяется, приобретает грибовидную деформацию, однако развития патологии суставного хряща, сужения суставной щели не происходит. Контуры головки бедра и вертлужной впадины приобретают конгруэнтность, и во взрослом возрасте о наличии патологии тазобедренного сустава можно судить только по умеренному укорочению конечности (не более 2 см) и некоторому уменьшению объема движений в суставе. Боли в тазобедренном суставе не беспокоят даже при длительной физической нагрузке. Однако, если аваскулярный некроз головки бедра дебютирует у взрослого пациента с болезнью Гоше, даже минимальное поражение сопровождается выраженным болевым синдромом и быстрым развитием вторичного коксартроза с нарушением функции тазобедренного сустава.

Консервативная терапия аваскулярного некроза при болезни Гоше подразумевает проведение ферментной заместительной терапии (Церезим*), охранительный ортопедический режим, разгрузку пораженной конечности, назначение бисфосфонатов, альфакальцидола, препаратов кальция, лечебную физкультуру, исключая осевую нагрузку на пораженную конечность. При неэффективности терапии в течение года определяются показания к тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава.

При патологических переломах пациентам с болезнью Гоше выполняют остеосинтез. Для лечения пациентов с переломами требуется дополнительное лабораторное и трансфузионное обеспечение для коррекции на-

Оперативное лечение ортопедической патологии при болезни Гоше позволяет быстро восстановить утраченную функцию конечностей и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов

рушений гемостаза. Предпочтительно использование малоинвазивных методов остеосинтеза. Импланты должны обеспечивать максимальную стабильность и скорейшее восстановление функции конечности в условиях наличия остеопороза (интрамедуллярного остеосинтеза). При плановых операциях, таких как эндопротезирование, пациентам в предоперационный период проводят в течение одного-двух лет заместительную ферментную терапию и терапию остеопороза. Предоперационная подготовка подразумевает коррекцию плазменного и тромбоцитарного гемостаза. При эндопротезировании тазобедренного сустава предпочтение отдается имплантам на бесцементной фиксации. В послеоперационный период больным проводят терапию тромботических осложнений и остеопороза.

При гнойных инфекционных осложнениях после хирургических вмешательств по поводу костной патологии при болезни Гоше рекомендуется проведение заместительной ферментной терапии и антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры. Больным показано радикальное удаление некротических тканей с замещением дефекта посредством мышечной пластики. В послеоперационный период для обработки пораженных тканей используют проточно-промывную систему с растворами антисептиков. Зарытое ведение послеоперационной раны способствует заживлению первичным натяжением. В случае глубокой перипротез-

ной инфекции у пациента допускается выполнение двухэтапного эндопротезирования.

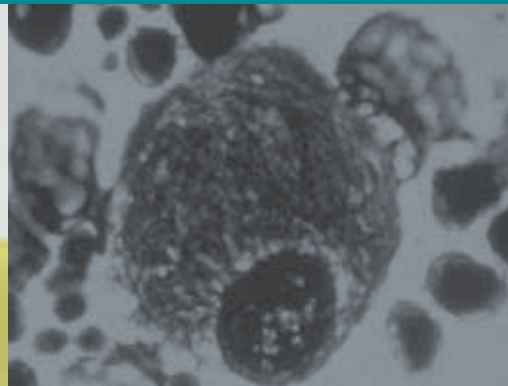
Надо помнить, что при болезни Гоше существует ряд факторов риска проведения ортопедических операций. В первую очередь это сочетанные нарушения гемостаза, которые проявляются снижением уровня факторов свертывания, синтезируемых в печени, тромбоцитопенией, нарушениями агрегации тромбоцитов, а также наличием волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидного синдрома. К факторам риска также относят структурно-анатомические изменения костей, такие как остеопороз, истончение кортикального слоя, облитерация костно-мозгового канала, колбовидное расширение длинных трубчатых костей. Еще одним фактором риска является развитие местной инфекции вследствие нарушения функции макрофагов и наличия обширных участков остеонекроза.

В заключение В.Е. Мамонов отметил, что оперативное лечение ортопедической патологии при болезни Гоше позволяет быстро восстановить утраченную функцию конечности, улучшая качество жизни пациентов. Хирургическое лечение таких пациентов требует дополнительного лабораторного и трансфузионного обеспечения, длительной предоперационной подготовки и сопровождается высоким риском развития инфекционных осложнений, поэтому должно проводиться в специализированных центрах, имеющих опыт ведения пациентов с болезнью Гоше. ☺

ОНКОЛОГИЯ

Болезнь Гоше

Диагноз:
Легко подтвердить
Стандарт лечения:
Церезим®
...и он может жить
полноценной жизнью



Когда симптомы не позволяют поставить знакомый диагноз
подумайте о том, что это редкое заболевание.

genzyme
A SANOFI COMPANY

Краткое описание препарата: Торговое название: ЦЕРЕЗИМ®. Активный ингредиент: Имиглюцераза 200 ЕД или 400 ЕД. Вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, полисорбат 80. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Показания к применению: Для длительной ферментозаместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания. К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов: • анемия (после исключения других причин, таких, как дефицит железа) • тромбоцитопения • костные заболевания (после исключения других причин, таких, как дефицит витамина D) • гепатомегалия и спленомегалия

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или другим компонентам препарата.

С осторожностью: Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомов повышенной чувствительности к Церезазе (альглюцеразе).

Способ применения и дозы: Для внутривенной инфузии. Перед применением содержимое каждого флакона следует восстановить водой для инъекций, объединить несколько флаконов в зависимости от предписанной дозы и развести раствором NaCl 0,9% для в/в инъекций до общего объема 100-200 мл, после чего вводить путем в/в инфузии в течение 1-2 часов или со скоростью, не превышающей 1 Ед/кг массы тела в минуты. Восстановление и разведение препарата следует проводить в асептических условиях. Применение начальных доз в 60 Ед/кг массы тела однократно каждые 2 недели в течение 6 месяцев показало улучшение гематологических и висцеральных параметров, и в дальнейшем приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшению выраженности костных поражений. Применение доз ниже 2,5 Ед/кг массы тела три раза в неделю или однократное введение 15 Ед/кг массы тела каждые 2 недели показало улучшение гематологических параметров и снижение органомегалии, но не влияло на параметры костной системы.

Побочное действие: К наиболее частым нежелательным реакциям (приблизительно 3% пациентов) при применении препарата относятся реакции повышенной чувствительности. Симптомы появились во время проведения инфузии или же вскоре после ее окончания; они включали в себя зуд, приливы, крапивницу/ангионевротический отек, дискомфорт в области грудной клетки, тахикардию, цианоз, респираторные симптомы и парестезию.

Перед применением ознакомьтесь с подробной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Владелец регистрационного удостоверения: «Джензайм Европа Б.В.», Нидерланды,
Фирма-производитель (выпускающий контроллер качества): «Джензайм Лтд», Великобритания
Церезим® - зарегистрированная торговая марка
Регистрационное удостоверение в России ПН013386/01
Джензайм, компания группы Санофи | 125009, г. Москва, ул. Тверская, д.22
Тел: (495) 721-14-00 | Факс: (495) 721-14-11 | www.genzyme.com | www.cerezyme.com

Ассоциация онкологов России
Комитет здравоохранения Санкт-Петербурга
Российская академия наук (отделение медицинских наук)
СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Региональная общественная организация специалистов по криомедицине
«Профессиональное сообщество криохирургов»
ООО «Петро-Трэвел туристическое агентство»

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

«Первичные и вторичные опухолевые поражения печени»



Приглашаем вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Первичные и вторичные опухолевые поражения печени», которая состоится 16–17 октября 2014 года в Гранд Отеле Эмеральд по адресу: Санкт-Петербург, Суворовский просп., д. 18.

На конференции будут представлены материалы по хирургическому и лекарственному лечению первичных и вторичных опухолевых поражений печени.

К участию в конференции приглашаются онкологи, гепатологи, хирурги, гастроэнтерологи, колопроктологи, гинекологи, химиотерапевты и специалисты смежных специальностей.

Планируется выпуск материалов конференции в научно-практическом журнале, рекомендованном ВАК РФ

Ханевич Михаил Дмитриевич

(812) 756-04-95

(911) 722-40-43

e-mail: goronkod@zdrav.spb.ru

Сереброва Марина Климентьевна

(812) 756-99-19;

(911) 988-33-75;

e-mail: m.serebrova@mail.ru

Главный онколог
по Северо-Западному федеральному округу
и Санкт-Петербургу

Г.М. Манихас

